

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

UER FACULTÉ DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1979 - N° 481

TITRE DE LA THÈSE

**Myélofibrose régressive avec ostéocondensation d'évolution kystique
et lupus érythémateux disséminé.**

THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON I
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 DÉCEMBRE 1979
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR :

DELAMBRE YVES

né le 5 Juin 1951

— PARIS XV^{ème} —

1979

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

UER FACULTÉ DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1979 - N°

TITRE DE LA THÈSE

**Myélofibrose régressive avec ostéocondensation d'évolution kystique
et lupus érythémateux disséminé.**

THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON I
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE **14 DÉCEMBRE 1979**
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR :

DELAMBRE YVES

né le 5 Juin 1951

— PARIS XV^{ème} —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Claude BERNARD

Président de l'Université : Pr D. GERMAIN
Vice-Président : Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président... : M. E. OUDIN
Troisième Vice-Président.. : Mle A. ECHALON

Secrétaire Général: M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE :

GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Professeur B. SALLE
ALEXIS-CARREL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
LYON-SUD : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT (M.C.A.)
Directeur Honoraire M. le Professeur BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE :

Directeur : M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUE DE READAPTATION :

Directeur : M. le Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES :

Directeur : M. le Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES :

Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : M. le Docteur J.J. COMTET (M.C.A.)
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES :

Directeur : M. le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE :

Directeur : M. le Professeur DELMAU J.



CHIMIE ET BIOCHIMIE :

Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE :

Directeur : M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES :

Directeur : Mle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 :

Directeur: M. A. VILLE (Maître de conférence)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 :

Directeur: M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE :

Dirècteur : M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE :

Directeur : M. le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE :

Directeur : M. G. MONNET (Astronome adjoint)

=====

THESE DE M. Yves DELAMBRE

Composition du jury

MM le Professeur J. FAVRE-GILLY
le Professeur J. THIVOLET
Mme le Professeur A. PINET
le Professeur P. MEUNIER

A ma Femme et à ma Fille, je dédie affectueusement
cette Thèse ; leur présence et leur courage sont
pour moi le meilleur soutien.

A mes Parents, avec mon affection et ma reconnaissance.

A mes Beaux-Parents, leur aide est précieuse.

A mes Grands-Mères.

A mes Frères et Soeur.

A mes Beaux-Frères et Belles-Sœurs.

A Monsieur l'abbé P. DESCOUVEMONT, avec mon admiration.

A Bob et Pierre,

A Claude et Sylvia, avec mon amitié.

A Odile.

A Paul JOURET, avec ma gratitude.

=====

A notre Maître et Président de Thèse.

Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY.

Vous nous avez toujours réservé un excellent accueil dans votre Service où nous avons pu apprécier vos qualités de clinicien et d'enseignant.

La bienveillance et la confiance que vous avez manifestées à notre égard nous ont toujours beaucoup touché.

Pour tout cela, nous voulons vous témoigner notre profonde reconnaissance.-

=====

A nos Juges.

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury.

Madame le Professeur A. PINET

Vous avez accepté très simplement et très spontanément de juger ce travail. Permettez-nous de vous adresser tous nos remerciements.

Monsieur le Professeur P. MEUNIER

Vous nous avez orienté dans l'élaboration de ce travail. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre vive reconnaissance.

=====

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

- Monsieur le Professeur J. PASQUIER
- Monsieur le Professeur agrégé M. DAUDET
- Monsieur le Professeur J. LECUIRE
- Monsieur le Professeur C. LAPRAS
- Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY
- Monsieur le Professeur A. PERRIN (†)
- Monsieur le Professeur agrégé M. GIROUD

=====

- Aux Docteurs D. CHAGUE et J.P. BONDEUX et aux internes du Centre Hospitalier de BELFORT.
- Au Docteur P. DEMOULIN et à tout le Personnel du Service de Radiologie du Centre Hospitalier d'ARRAS.
- Au Docteur J.C. COPPERE, mon exemple, à sa Femme et ses Enfants qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail.
- A mes Maîtres en Radiologie du C.H.U. de LILLE :
 - . Professeur Agrégé J. CLARINET
 - . Docteur G. COZET
 - . Docteur A. LEQUINT
 - . Professeur G. L'EMAITRE

=====

Je remercie les Laboratoires SCHERING qui ont contribué à la réalisation de ce travail.-

INTRODUCTIONCHAPITRE I : OBSERVATIONI - Données cliniques et paracliniques en 1974

- A - Etude clinique
- B - Etude biologique et hématologique
- C - Etude radiologique osseuse
- D - Etude histologique médullaire et osseuse
- E - Etude isotopique médullaire et sanguine
- F - Exploration à visées étiologiques

II - Evolution de 1974 à 1979

- A - Octobre 1974 à Février 1975 : anémie, myélofibrose, et ostéocondensation
- B - Mars à Décembre 1975 : amélioration sous corticothérapie
- C - Décembre 1975 à Janvier 1976 : rechute après arrêt des corticoïdes
- D - Février à Juillet 1976 : amélioration sous corticothérapie avec apparition d'une hypertransparence osseuse
- E - Août 1976 à Février 1978 : stabilisation hématologique sans corticoïde mais survenue de diverses complications
- F - Février à Mars 1978 : pleuro-péricardite démasquant un lupus
- G - Avril 1978 à Avril 1979 : stabilisation sous corticothérapie

CHAPITRE II : ETUDE ANALYTIQUE ET SYNTHETIQUE DE L'OBSERVATION

I - Etude analytique

- A - Clinique
- B - Biologique
- C - Radiologique
- D - Histologique
- E - Thérapeutique
- F - Conclusion

II - Etude synthétique

- A - La myélofibrose
- B - Le lupus
- C - Lien entre lupus et myélofibrose

CHAPITRE III : CAS DE LA LITTERATURE

- A - Cas de MAYER et coll. : 1964 (56)
- B - Cas de LAU et WHITE : 1969 (51)
- C - Cas de Rosen et coll. : 1973 (69)
- D - Cas de MAYER et coll. : 1976 (57)
- E - Conclusions

CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC

- A - Hémopathies à retentissement osseux
- B - Affections osseuses
- C - Les polyarthrites
- D - Le lupus

CHAPITRE V : TRAITEMENT ET PRONOSTIC

I - Traitement

A - Principes généraux

B - Traitement médicamenteux

II - Pronostic

A - Survie et cause du décès

B - Les lésions rénales

C - Les facteurs intercurrents

D - Critères de surveillance

E - Données pronostiques de notre observation

ANNEXES

TABLEAUX

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

=====

L'association d'une myélofibrose à un lupus érythémateux n'est que rarement décrite dans la littérature.

Nous rapportons ici un nouveau cas d'une telle association.

Nous étudions ensuite la symptomatologie et ses liens avec la myélofibrose ou la maladie lupique.

Enfin, après le rappel de la littérature, nous abordons les divers problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques posés par notre observation.-

=====

CHAPITRE I

OBSERVATION

Madame MU., née en 1946, est âgée de 28 ans quand elle est adressée à la consultation du Professeur FAVRE-GILLY (pavillon E Bis), le 9 Octobre 1974.

Cette jeune femme se plaint d'une asthénie, actuellement invalidante, qui a débuté dans les suites de l'accouchement de son second enfant en Février 1974.

L'asthénie s'est lentement aggravée et s'accompagne alors de douleurs osseuses. Un premier bilan hémathologique pratiqué à la demande de son médecin traitant révèle une anémie avec vitesse de sédimentation accélérée.

A - ETUDE CLINIQUE

1) Antécédents

Son père et sa mère sont espagnols, mais non consanguins.

Son père est décédé des suites d'intervention pour ulcère (gastrique ? duodénal ?). Sa mère souffre aussi d'un ulcère gastrique ou duodénal.

Son frère et sa soeur sont en bonne santé.

Mariée, elle a 2 enfants en bonne santé : le premier, né en 1971, le second en 1974. Elle exerce le métier de chemisière et n'est exposée à aucun toxique.

Ses règles ont toujours été normales, plutôt peu abondantes. Elle prend des oestroprogestatifs de façon discontinue depuis Avril 1974.

2) Histoire de la maladie

A

Depuis l'accouchement de son second enfant en Février 1974, elle a ressenti une asthénie qui croît progressivement ; elle accuse aussi des douleurs osseuses soit spontanées, soit provoquées par la pression, au niveau du sternum et des os longs (surtout aux genoux). Céphalées matinales occipitales et bourdonnements d'oreille accompagnent ce tableau fonctionnel.

3) Examen clinique

La pâleur est frappante. On ne découvre ni adénopathie, ni hépatomégalie ; la rate n'est pas perçue à la palpation (toutefois, une scintigraphie objectivera une discrète splénomégalie homogène). Il existe une tachycardie (120/mn) et l'auscultation révèle un souffle systolique.

B - ETUDE HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

1) L'hémogramme du 9 Octobre 1974

Il montre une anémie majeure (normocytaire, normochrome, arégénérative) avec anisopoikilocytose myélémie et thrombopénie :

* Hémathies	1 950 000/mm ³	(1,95 T/l)
* Hémoglobine	6g/100 ml	(3,72 mmol/l)
* Hématocrite	18 %	(0,18)
* Volume globulaire	93 u ³	(93 fl)
* H.C.M. Hb.....	31 pg	(1,92 f mol)
* C.C. Hb.....	33 %	(20,5 mmol/l)
* Réticulocytes	60 000/mm ³	(0,03)
* Leucocytes	7 200/mm ³	(7,2 G/l)
(dont 59 % de polynucléaires, 23 % de lymphocytes, 6 % de grands lymphocytes, 3 % de monocytes).		

* mais il existe une discrète myélémie

avec : 5 myélocytes

4 métamyélocytes

1 érythroblaste

* Plaquettes 32 000/mm³ (32 G/l)

2) Le bilan d'hémolyse

Il montre :

- * un taux normal de bilirubine libre et conjuguée,
- * des résistances globulaires normales,
- * mais le test de COOMBS direct polyvalent est positif, correspondant à la présence d'un anticorps fixé sur les hématies de type non gamma G, probablement gamma M, avec présence du complément C₃.
- * le taux d'hémoglobine foetale (Hb F), alcalino-résistante est élevé à 19 %,
- * le test de KLEIHAUER est positif : 12 % d'hématies acido-résistantes,
- * l'électrophorèse de l'hémoglobine ne montre pas d'élévation de l'hémoglobine A₂.

3) Le taux du fer sérique

Il est normal : 140 ug/ 100 ml (25 micromol/l) avec une capacité de saturation totale plutôt élevée à 440 microg/ 100 ml (79 micro mol/l). Il n'existe pas d'hémosidérinurie.

4) Les dosages sériques des vitamines antianémiques

Ils indiquent des taux normaux d'acide folique et de vitamine B₁₂. Seul, le taux de vitamine B₆ est discrètement abaissé : 0,3 microg/100 ml ; ce taux s'élève beaucoup après charge en B₆ : 6,6 microg/100 ml, prouvant la carence en vitamine B₆.

5) L'examen des protéines

a) l'électrophorèse des protéines sériques montre :

- * un taux normal des protéines totales : 81 g/l
- * il existe une discrète hypoalbuminémie (51 %)
- * avec hyper globulinémie (49 %) portant surtout sur les gamma-globulines :

- alpha 1	5 %
- alpha 2	8 %
- bêta	13 %
- gamma	23 %

b) le profil protéique indique :

* sérum - albumine	3 000 mg/100 ml
* transferrine	111 mg/100 ml
* haptoglobine	traces
* alpha- 2 - macroglobuline ...	336 mg/100 ml
* Ig G	1 501 mg/100 ml
* Ig A	266 mg/100 ml
* Ig M	298 mg/100 ml

L'immuno-électrophorèse révèle une élévation marquée des Ig M.

c) il n'y a pas de protéinurie.

6) Le bilan de coagulation

indique :

- * temps de saignement normal : 2 mn
- * temps de coagulation normal : 5 et 10 mn
- * temps de Howell normal
- * temps de Quick normal

* temps de céphaline-kaolin normal

7

* temps de thrombine normal

* les taux des facteurs II, V, et X sont normaux

Seuls sont perturbés, la consommation de prothrombine dans le sérum et le thromboélastogramme d'amplitude maxima (Am) diminuée : conséquences de la thrombopénie.

7) L'examen du métabolisme phospho-calcique

révèle :

* calcémie un peu abaissée : 90 mg/l (2,25 mmol/l)

* phosphorémie normale : 40 mg/l (1,29 mmol/l)

* taux des phosphatases alcalines nettement élevé :

525 m UI/ml

* taux normal des 5' nucléotidases (9 m UI/ml)

* calciurie un peu exagérée : 388 mg/l (9,68 mmol/l)

* phosphaturie normale : 400 mg/l (12,9 mmol/l)

* hydroxyprolinurie très exagérée : 356 mg/l (27,5 mmol/l)

8) Les autres examens

montrent :

a) une fonction hépatique normale : bilirubinémie, cholestérolémie et transaminasémies sont normales.

b) une fonction rénale normale : urémie, créatininémie, uricémie, sans protéinurie.

c) une sérologie syphilitique avec :

- Bordet-Wasserman négative
- réaction de Kahn douteuse (+)
- réaction V.D.R.L. légèrement positive
(++)

C ETUDE RADIOLOGIQUE OSSEUSE (Cf photo)

Elle montre un aspect d'ostéocondensation prédominant sur le crâne, les vertèbres, le bassin et les diaphyses des os longs ; alors que les métaphyses et les épiphyses ont, au contraire, un aspect clair presque aréolaire par endroits.

1) Le crâne

Il est l'objet d'une densification modérée, diffuse et homogène sans condensation plus marquée de la base et sans épaississement du diploë ; la selle turcique est normale.

2) Le rachis

De face, les clichés montrent une densification homogène.

Sur les clichés de profil, on observe, au niveau dorso-lombaire, des calcifications endo-somatiques contrastant avec la décalcification de bordure. Il existe de plus sur le profil dorsal, des images de séquelles d'épiphysite aux plateaux feuilletés sans diminution de hauteur des vertèbres.

3) Le bassin

Il est densifié dans son ensemble sans hypertrophie ; il existe un épaississement de la trame du sourcil cotyloïdien (et du col fémoral) et un élément géodique au sein de l'ischion gauche (4mm de Ø).

Il existe un épaississement du pourtour des interlignes sacroiliaques.

4) Les fémurs

Il existe une densification des cols fémoraux et de la moitié supérieure des diaphyses dont les corticales sont épaissies et les canaux médullaires rétrécis. Ceci contraste avec un aspect clair, aréolaire des métaphyses supérieures, des grands trochanters et des moitiés inférieures des diaphyses aux corticales amincies et aux canaux médullaires élargis; les condyles sont clairs de façon hétérogène, en "nids d'abeille".

5) Les tibias et péronés

Ils ont des métaphyses d'aspects aréolaires avec des corticales amincies contrastant avec des diaphyses condensées où les corticales sont épaissies mais vermoulues.

Il existe au sein des diaphyses, des lacunes de petite dimension, mal limitées.

6) Les os des pieds

Ils sont normaux quant aux métatarsiens et aux phalanges mais les os du tarse sont clarifiés et l'astragale et le calcaneum présentent une hyperclarté hétérogène.

7) Les omoplates

Elles sont densifiées surtout au niveau des cols.

8) Les humérus

Ils ont par contre des têtes claires et des diaphyses à corticale amincie et vermoulue. On voit des images aréolaires dans les épitrochlées et les épicondyles.

9) Les avant-bras

Les radius présentent des images lacunaires surtout aux épiphyses inférieures alors que les cubitus sont peu modifiés.

10) Les os des mains

présentent une densification des diaphyses des métacarpiens et des premières phalanges avec, par endroits des images pseudo lacunaires.

D ETUDE HISTOLOGIQUE MEDULLAIRE ET OSSEUSE

1) La ponction sternale

s'avère infructueuse : os très dur, moelle très pauvre, coloration de Perls ininterprétable.

Lors de la biopsie osseuse (Dr Gentilhomme), on réalise une apposition de moelle qui est pauvre et dominée par de très nombreuses cellules osseuses : ostéoblastes et ostéoclastes. Lymphocytose 20 % avec quelques plasmocytes, peu de mégacaryocytes, tendance macrocytaire de la lignée rouge sans anomalie notable des granuleux.

Présence de quelques rares cellules, souches très nucléolées.

La coloration de Perls montre :

* le fer extraérythroblastique ++

* les quelques rares érythroblastes rencontrés contiennent tous quelques grains de fer, mais pas de ring-cells.

2) La biopsie de moelle

(Vue par le Pr Bryon) montre une myélofibrose avec hyperostéose.

Les espaces médullaires sont largement occupés par une

11

fibrose massive étouffant les lignées myéloïdes normales.

La coloration de Perls ne montre pas d'hypersidérose macrophagique excessive.

Il existe des zones d'hyperplasie lymphocytaire avec plasmocytes.

En somme : aspect complexe et inhabituel de myelofibrose avec hyperostéose et réaction lymphoplasmocytaire médullaire.

3) Une première biopsie osseuse

trans-iliaque est pratiquée le 7.2 1975 par le professeur MEUNIER (tableau 2)

a) l'étude du fragment décalcifié montre :

En ce qui concerne l'os : des corticales épaisses (1 700 et 1 600 u) entre lesquelles le spongieux est massivement densifié. Le volume trabéculaire est très élevé à 35,5 % (N : $23,6 \pm 4,1$). A côté de quelques travées d'architecture ostéonique et de texture lamellaire normale, on observe d'énormes travées faites d'un os primaire de texture anarchique comme le montre bien l'examen en lumière polarisée.

Les surfaces de résorption ostéoclastique sont très augmentées à 8,9 % (N : $3,6 \pm 1,1$). Lacunes périostéocytaires de taille normale dans les zones à texture lamellaire normale ($51,2 \text{ u}^2$) très élargies, comme cela est habituel, dans l'os primaire néoformé.

Nombreux alignements et ostéoblastes épais au contact de l'os néoformé ; celui-ci paraît très incomplètement minéralisé.

La moelle est très pathologique, totalement envahie par une fibrose dense faite d'épais trousseaux collagènes serrés les uns contre les autres et dont certains sont le siège d'une véritable métaplasie osseuse. Au sein de cette

fibrose, on ne trouve que quelques rares éléments cellulaires qui paraissent appartenir aux lignées granuleuse et érythroblastique. Il faut cependant noter qu'une décalcification assez poussée a été nécessaire pour couper cet os très densifié et que les caractères cytologiques des cellules sont difficiles à bien identifier.

b) l'étude du fragment non décalcifié.

On retrouve un os très densifié avec volume trabéculaire élevé (44 %) et de texture anarchique ainsi que la franche hyperostéoclastose notée en décalcifié ;

- * le volume ostéoïde relatif du spongieux est augmenté à 6,8 % (N : $2,1 \pm 1,4$ au même âge et dans le même sexe)
- * les surfaces ostéoïdes sont étendues à 40 % (N : $11 \pm 6,8$ au même âge et dans le même sexe)
- * L'indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes est normal à 17 (N : $19,3 \pm 3,1$)
- * en fluorescence, le double marquage par la tétracycline montre une vitesse élevée à 1,59 micron/jour (N : $1,2 \pm 0,6$)

La moelle est presque totalement fibreuse avec faisceaux tourbillonnants souvent centrés sur un vaisseau. Pas d'ilot métastatique.

Confirmation de l'aspect d'ostéomyélosclérose avec apposition osseuse très active d'os néo formé.

Au total, en dehors de la fibrose médullaire, l'histomorphométrie montre une augmentation :

- * du volume trabéculaire osseux
- * des paramètres de résorption
- * des paramètres ostéoïdes
- * de la dynamique du tissu osseux

1) Une exploration isotopique des plaquettes de donneur

est pratiquée le 21.11.1974 par le Docteur DECHAVANNE: elle montre une diminution modérée de la durée de vie des plaquettes.

(durée maxima de 4 jours, durée de vie moyenne de 2,6 jours).

Le pourcentage maximum des plaquettes s'observe précocement à la 30ème minute, mais il est normal (50 %).

Il s'agit donc d'une thrombopénie périphérique avec une indiscutable séquestration splénique (les comptages externes indiquent un rapport rate/foie de 14 le 2ème jour).

On ne trouve pas d'anticorps antiplaquette par la méthode de la sérotonine marquée.

2) Une exploration radioisotopique de l'érythropoïèse

et des hématies est pratiquée le 27.12 1974.

a) le radiochrome

indique une hémolyse importante :

le pourcentage quotidien de diminution de la radioactivité liée aux hématies est de 7,9 % (N : 3 %) et le temps de demi-disparition de la radioactivité sanguine est diminué 8,7 j (N : 25 à 33 j), la durée de vie moyenne des hématies nouvellement créées est de 15 j.

b) le radiofer

indique surtout une insuffisance érythropoïétique quantitative, mais aussi un élément qualitatif de dysérythropoïèse : le temps de demi-disparition de la radioactivité plasmique est allongé (134 mn) N : 60 à 100 mn et pourtant, la quantité de fer quittant quotidiennement le plasma est augmentée (1,23 mg , N : 0,6 à 0,9) ; l'incorporation globulaire maximum est diminuée à 10 % (N : 70 à 90 %), le

temps de demi-incorporation est diminué 1 j (N : 2,5 à 3,5 jours)

c) Les comptages externes

indiquent une captation hépatique, précoce, importante ; une activité splénique normale, l'absence de pic sacré.

Au total, il s'agit donc d'une insuffisance médullaire mixte essentiellement quantitative, avec trouble qualitatif associé de l'érythropoïèse.

3) L'Etude de la topographie médullaire

par la méthode du "profil" après injection de 99 m Tc colloïdal montre un profil très modifié : avec activité thoracique très faible, un pic abdominal (essentiellement dû à l'activité hépatique) et 2 pics au niveau des membres inférieurs : l'un au niveau des genoux, l'autre des chevilles.

F - EXPLORATIONS A VISEE ETIOLOGIQUE

Aucune notion d'intoxication professionnelle ou médicamenteuse n'a été retrouvée.

La recherche d'un éventuel néoplasme s'avère infructueuse.

L'examen gynécologique est normal (colposcopie, frottis, palpation des seins, mammographie).

La cartographie thyroïdienne est normale de même que le bilan iodé.

Le taux sanguin de parathormone est normal (320 pg)

L'urographie intra veineuse est normale.

Le malade a été suivi pendant 4 ans 1/2.

L'évolution a été irrégulière, souvent imprévue.

Au début, surtout marqué par la bicytopenie (hématies et plaquettes) et la myélofibrose avec condensation puis hyper clartés multiples sur les clichés radiographiques.

Suit une période de relative accalmie close, en Mars 1978, par la survenue de complications révélatrices d'une maladie lupique.

A - PREMIERE PERIODE : OCTOBRE 1974 à FEVRIER 1975

" Anémie, thrombopénie, myélofibrose et ostéocondensation osseuse diffuse."

Pendant cette période, faute de diagnostic précis, la malade n'a pas reçu d'autre traitement que des transfusions sanguines ou globulaires nécessitées par l'anémie : 10 transfusions de 500 ml de globules rouges, et 2 transfusions de 1 litre de sang : soit, en moyenne, 3 transfusions par mois.

Les oestroprogestatifs ont été arrêtés : les règles sont apparues ménorragiques. En Décembre 1974, la malade est hospitalisée en état de collapsus grave avec anémie majeure liée à un hémopéritoine. Il a conduit à une laparotomie d'urgence le 20 Décembre et à la découverte d'un kyste de l'ovaire droit rompu en période de ponte ovulaire.

Après l'intervention chirurgicale, la malade a été un peu moins anémique (aux alentours de $3\ 200\ 000\ GR/mm^3$ et de 9,5 g Hb/100 ml) mais est restée aussi myélémique et

aussi thrombopénique (6 myélocytes et 10 000 plaquettes par mm^3).

L'anémie restait entretenue par des règles très abondantes sans caractère régénératif mais elle a perdu sa note hémolytique (après, donc, ablation chirurgicale d'un kyste ovarien) : avec disparition de l'anticorps fixé sur les hématies, négativation du test de Coombs direct, taux d'hémoglobine foetale retombé à 3 %, test de Kleihauer inférieur à 2 %.

La malade continuait, par ailleurs, à se plaindre de douleurs osseuses de plus en plus vives, l'empêchant de dormir. Le taux des phosphatases alcalines restait élevé (575 m UI/ml). Les images radiologiques osseuses étaient inchangées en Janvier 1975.

Ainsi, au cours de ces 5 mois, la gravité du tableau initial d'Octobre 1974 reste égale.

B - SECONDE PERIODE : MARS 1975 A DECEMBRE 1975

Amélioration sous corticothérapie.

Cette période couvrant 9 mois a été inaugurée par l'instauration d'une thérapeutique hormonale et vitaminique associant :

- * corticoïdes : 30 mg par jour de SOLUPRED
- * vitamine B 6 : 6 comprimés par jour de BECILAN
- * oestroprogestatifs : 1 pillule 21 jours sur 28 de STEDIRIL.

On assiste à une nette amélioration de l'état général, à une diminution puis à une disparition (en Juin 1975) des douleurs osseuses.

Les ménorragies ont fait place à des hémorragies de privation d'abondance normale et de durée courte.

2) Biologiquement

L'anémie s'est reproduite moins rapidement ; la malade n'a plus reçu que 2 transfusions par mois en Mars et Avril ; ces transfusions ont été arrêtées en Mai et le taux d'hémoglobine s'est maintenu entre 10 et 12 g/100 ml.

La myélémie a disparu dès le 23 Avril ; à cette date, la thrombopénie a commencé à rétrocéder pour se stabiliser à des chiffres légèrement supérieurs à $100\ 000/\text{mm}^3$. Le thromboélastogramme redevient normal.

Les résultats hématologiques se maintiennent jusqu'à la fin Novembre 1975 et les bilans d'hémolyse sont normaux (en dehors des taux d'hémoglobine F et du test de Kleihauer).

L'hypergammaglobulinémie a diminué à l'électrophorèse. Le taux des phosphatases alcalines est normal en Juin 1975 (265 m UI/ml).

3) Radiologiquement

De nouvelles radiographies osseuses pratiquées en Juin et Octobre 1975 révèlent une double évolution :

- * intensification de l'opacité du crâne, du rachis, et des diaphyses des os longs.
- * clarification des têtes humérales, des ischions, des cols fémoraux, des trochanters et épiphyses des os longs.

Au niveau des épiphyses, c'est un aspect aréolaire qui apparaît. Ces images de clarification sont surtout nettes au niveau des genoux avec ondyles fémoraux à l'aspect de "nid d'abeille", mêmes images sur les épiphyses tibiales supérieures : images qui, vers les diaphyses s'achèvent en un aspect de fond de coquetier. Sur les clichés de profil, de rachis dorso lombaire, la clarification existe sous la forme de petites lacunes de bordures situées sous les plateaux discaux.

Les diaphyses tibiales, plutôt hyperdenses dans leur ensemble, présentent des lacunes de quelques millimètres de diamètre, aux limites relativement nettes, mais sans ostéocondensation de pourtour : lacunes qui rappellent celles d'une maladie de Kahler.

4) Sur le plan isotopique

Une nouvelle exploration médullaire et sanguine est pratiquée le 13.10 1975 : elle montre la disparition de l'hémolyse et une très nette amélioration quantitative et qualitative de l'érythropoïèse.

a) le radiochrome est redevenu normal :

- * pourcentage quotidien de diminution de la radio-activité liée aux hématies : 2,49 % (normale : inférieure à 3 %).
- * temps de demi-disparition de la radio-activité sanguine de 27,7 j (N : 25 à 35 j) ; durée de vie moyenne des hématies nouvellement créées de 83,5 j (N : 100 - 120 j).

b) le radiofer est devenu pratiquement normal :

- * temps de demi-disparition de la radio-activité plasmatique : 81,8 mn (N : 60 à 100 mn)
- * quantité de fer quittant quotidiennement le plasma : 0,93 mg/100 ml sang total/j
(N : 0,6 à 0,9)

* incorporation globulaire maximum à 94 %

(N : 70 à 90 %)

et le temps de demi-incorporation est de 3,7 j

(N : 2,5 à 3,5 j).

5) Histologiquement

a) Une nouvelle biopsie de moelle sternale est pratiquée le 29.11 1975 (Pr BRYON).

Elle montre une ostéomyélofibrose majeure paraissant aggravée par rapport à la biopsie d'Octobre 1974. (avec fibrose médullaire massive et disparition du tissu adipeux); au sein de cette fibrose, persistent quelques rares cellules myéloïdes : mégacaryocytes, érythroblastes, granulocytes, avec plasmocytose et mastocytose. Il existe une hypersidérose macrophagique considérable, et des travées osseuses très épaisses.

b) Une nouvelle biopsie osseuse iliaque est pratiquée le 26.11 1975 (Pr MEUNIER - Tableau 2)

b-1) L'étude du fragment décalcifié :

le fragment est limité par des corticales moins épaisses (qu'en Février 1975) à 100 et 300

Le centre du cylindre biopsique est occupé par une vaste cavité kystique limitée par une véritable capsule fibreuse épaisse et ossifiée sur une large partie de sa circonférence.

Cette cavité contient des débris osseux nécrotiques, en voie de résorption ostéoclastique, et des plaques fibrineuses contenant quelques hématies.

Autour de cette cavité, les travées sont massives avec ostéocondensation évidente, mais le volume traléculaire ne peut être mesuré sur d'aussi petits

territoires, les 2/3 du fragment étant occupés par la cavité décrite plus haut. La texture du tissu osseux examinée en lumière polarisée, est régulièrement lamellaire et ce n'est que dans la paroi du "kyste" que l'on observe encore des plages d'os primaire à texture tissée.

Les lacunes périostéocytaires sont de taille normale ($50,1 \mu^2$). Hyper ostéoclastose et hyper ostéoblastose beaucoup moins marquées qu'en Février 1975.

La moelle est beaucoup moins fibreuse avec, auprès des faisceaux de fibrose centrés sur les très nombreux capillaires ou artérioles, réhabitation importante par une population granulocytaire. Quelques mégacaryocytes. Assez nombreux érythroblastes.

En somme, évolution vers une nécrose osseuse centrokystique et une réduction notable de la myélofibrose avec réhabitation médullaire.

b-2) Le fragment non décalcifié :

Il est complet, homogène et dépourvu de cavité kystique; l'architecture osseuse est bien conservée.

Il est limité par des corticales épaisses, impossibles à différencier et un spongieux fortement densifié avec volume traléculaire très accru à 42 %. La majorité des travées sont faites d'un os primaire, à texture tissée (contrairement au fragment décalcifié).

Volume ostéoïde augmenté à 8,7 % (N : $2,1 \pm 1,4$) avec surfaces ostéoïdes accrues à 45,2 % (N : $11 \pm 6,8$), mais l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde est normal à 19 (N : $19,3 \pm 3,1$). Surfaces de résorption accrues à 11,2 %.

En fluorescence, le double marquage par la tétracycline préalable à la 2ème biopsie est bien lisible. La vitesse de calcification est nettement moindre en Février 75 (0,93 micron/j pour 1,59)

La moelle n'est plus fibreuse avec éléments hématopoïétiques tous bien représentés.

En somme, pas d'accentuation de l'ostéo-condensation par rapport à Février 1975. Apposition ostéoblastique toujours étendue mais moins active. Cette réduction de l'activité ostéoblastique va de pair avec la disparition de la fibrose médullaire.

6) En conclusion

L'amélioration, enregistrée pendant ces neuf mois, a conduit à diminuer les thérapeutiques puis même à les arrêter :

- * les transfusions globulaires cessées en Mai 1975
- * la corticothérapie après avoir été diminuée a été arrêtée en Octobre 75.
- * la vitaminothérapie B 6 a été diminuée à 2 comprimés par jour de BECILAN.
- * seuls les oestroprogestatifs ont été continués 21 jours sur 28 (STEDIRIL).

Rechute après arrêt des corticoïdes.

A nouveau, deux mois après l'arrêt des corticoïdes, on observe le même tableau hématologique qu'en 1974.

1) Réapparition

- * d'une anémie intense normochrome, normocytaire et arégénérative : le taux d'hémoglobine variera de 6,6 à 10,3 g/100 ml (malgré des transfusions globulaires répétées 1 à 2 fois par mois).
- * d'une myélémie discrète faite de myélocytes et de promyélocytes.
- * d'une thrombopénie majeure (de 6 000 à 20 000 plaquettes/mm³).
- * d'une remontée du taux d'hémoglobine foetale à 11 % avec test de Kleihauer positif à 10 % mais le bilan d'hémolyse ne montre ni hyperbilirubinémie, ni anticorps fixé sur les hématies. Il n'y a toujours pas d'Hb A2.

2) Deux ordres de complication marquent cette période

- * épistaxis très abondantes à 3 reprises nécessitant une hospitalisation pour tamponnement et transfusion de plaquettes.
- * reprise des douleurs osseuses surtout au niveau du bassin et des épaules.

3) On décide de recourir à nouveau à la corticothérapie per os (SOLUPRED) à raison de :

- . 60 mg/jour en décembre 1975
- . 40 mg/jour en janvier 1976

et à nouveau à des transfusions de sang.

La poursuite des oestroprogestatifs est décidée :
les hémorragies de privation sont d'abondance normale.

D - QUATRIEME PERIODE DE FEVRIER 1976 A JUILLET 1976

"Nouvelle amélioration hémathologique et clinique sous corticothérapie mais accentuation de l'hypertransparence osseuse."

Tant sur le plan clinique que sur le plan de l'hémogramme : les anomalies régressent avec reprise d'un état général satisfaisant, normalisation du taux d'hémoglobine et du chiffre des plaquettes.

Radiologiquement, l'hyper condensation du crâne ne varie pas, mais on assiste à une accentuation des images claires aréolaires découvertes lors des clichés de 1975 ; ces images claires paraissent s'associer à une discrète clarification diffuse du squelette (excepté du crâne) qui, maintenant, commence à prendre un aspect de déminéralisation.

La corticothérapie est poursuivie à des doses progressivement diminuées durant toute cette période (et ne sera arrêtée que fin Août 1976).

Les transfusions de sang sont arrêtées en Mars 76.

E - CINQUIEME PERIODE : AOUT 1976 A FEVRIER 1978

Arrêt de la corticothérapie. Stabilisation hématologique. Clarification osseuse radiologique et apparition de nouvelles complications.

1) Cliniquement

La corticothérapie a été arrêtée fin Août 1976. La malade n'a plus eu ni hémorragie ni douleur osseuse. Mais, en Juin 1977, découverte d'un psoriasis du cuir chevelu ; par ailleurs, depuis le début de l'année 1977, la malade se plaint de douleurs articulaires des mains maximum au niveau des métacarpo-phalangiennes et des interphalangiennes proximales. Il existe une fluxion de la gaine des tendons sur le dos du carpe et de l'avant-bras (surtout à gauche) avec atrophie modérée du dos de la main, et petite tendance fluxionnaire des métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales.

Les signes quasi-contemporains de l'éclosion des lésions de psoriasis font conclure à un rhumatisme psoriasique. Compte tenu de la relative discrétion des troubles, la malade sera soumise quelques semaines au seul traitement anti inflammatoire (VOLTARENE : 3 comprimés par jour).

2) Biologiquement

- * L'hémogramme montre une stabilité du taux d'hémoglobine (autour de 12 g), la myélémie avait disparu, le nombre des plaquettes se maintenait au-dessus de $150\ 000/\text{mm}^3$.
- * les bilans d'hémolyse sont revenus normaux en dehors d'un taux d'hémoglobine F à 2,3 % et un test de Kleihauer à 1,2 %.
- * diverses anomalies d'ordre immunologique apparaissent cependant.

le bilan d'hémolyse de novembre 1977 montre une positivation des tests de COOMBS polyvalent et anti C' (mais sans agglutinine froide). La recherche d'anticorps antinucléaires homogènes est positive au 1/4 096 ; le test au latex est positif au 1/160 ; l'électrophorèse des protéines sériques montre une élévation des gamma-globulines à 28 % ; mais la recherche de cellules L.E. est négative. Le dosage du complément sérique indique des taux discrètement abaissés (C3 à 85,6 mg % ml : normale : 110 ; C4 à 18,6 mg % ml : normale : 30). La vitesse de sédimentation reste accélérée (55 %).

* Quant au métabolisme phospho-calcique, son exploration révèle une calcémie un peu basse mais phosphorémie, calciurie, phosphaturie et taux des phosphatases alcalines sont normaux ; seule l'hydroxyprolinurie est un peu exagérée (73,3 mg/24 H - normale : 25 à 50 mg/24 H).

3) Radiologiquement

De nouvelles radiographies osseuses sont pratiquées (Juin 1977).

Les clichés du crâne montrent un aspect inchangé, discrètement hyperdense au niveau de la voûte.

Au niveau du rachis, les lacunes de bordures des corps vertébraux sont plus nettes et paraissent plus volumineuses (avec persistance des calcifications endosomatiques).

Au niveau du bassin, des cols fémoraux et des trochanters, il existe de plus en plus d'images claires aréolaires (la lacune de l'ischion gauche a grandi), comme au sein des têtes humérales et des omoplates.

Quant aux condensations diaphysaires des fémurs, tibias et péronés, elles s'atténuent ; les corticales

s'amincissent, les médullaires s'élargissent (avec encoches endostéales) et prennent un aspect feuillotté, parfois ver-moulu et lacunaire ; cet aspect atteint son maximum au niveau des diaphyses humérales.

En somme, le squelette paraît se creuser d'images aréolaires de plus en plus nombreuses (le cliché des deux genoux est frappant en ce sens), aspect qui contraste avec l'hypercondensation osseuse de 1975.

Une scintigraphie osseuse a été effectuée le 18 Juillet 1977 :

Le squelette est normal en dehors d'une discrète hyperfixation des fûts fémoraux et tibiaux ainsi que des os du tarse.

4) Histologiquement

Une 3ème biopsie osseuse est pratiquée le 1.7. 1977 (Pr MEUNIER - Tableau 2).

a) le fragment décalcifié est limité par des corticales de 1 580 u d'épaisseur, mais occupé dans plus d'une moitié de sa partie centrale par une large cavité kystique limitée par une capsule ossifiée. Cette cavité contient une large plage fibrineuse anhiste. Ailleurs, quelques travées massives à texture lamellaire normale. Le volume traléculaire n'est pas mesurable en raison de l'hétérogénéité de l'espace spongieux. Lacunes périostéocytaires normales à $51,9 \text{ u}^2$ (N : $50,7 \pm 5,5$).

La moëlle, refoulée par la cavité, est richement cellulaire, sans aucune fibrose interstitielle, granulocytaire et érythroblastique mais toujours très hypervascularisée.

En somme, évolution vers des kystes ossifiés intra-médullaires "cicatriciels" de la grande myélofibrose de Février 1975.

b) le fragment non décalcifié est limité par 2 corticales anfractueuses de 1 800 et 600 u d'épaisseur. On retrouve l'hétérogénéité du spongieux, réparti sous forme de travées denses cernant des cavités kystiques bien individualisées. Le volume traléculaire est globalement normal à 24,9 % (N : 23,3 $\pm$ 4,1). Surfaces de résorption normales à 4,5 % (N : 3,6 $\pm$ 1,1). Volume ostéoïde normal à 3,8 % (N : 2 $\pm$ 1,2) avec surfaces ostéoïdes étendues à 24,2 % (N : 11,3 $\pm$ 6,8) et indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes normal à 16 (N : 17,5 $\pm$ 2,5). Vitesse de calcification basse à 0,54 u/j (N : 1,1 $\pm$ 0,36) mais la lecture est rendue difficile du fait des marquages antérieurs. (En spongieux, la vitesse n'est pas mesurable).

Alors qu'il n'existait qu'un seul kyste intra-médullaire sur le fragment décalcifié, il en existe trois sur ce fragment, bien limités par une membrane fibreuse épaisse, par endroits ossifiée. Ces kystes contiennent soit un coagulum anhiste, soit des débris osseux.

La moëlle environnante est riche, très érythroblastique.

En somme, kystes intra-médullaires au sein d'une moëlle parfaitement réhabilitée.

F - SIXIEME PERIODE : FEVRIER - MARS 1978

Pleurapéricardite démasquant une maladie lupique.

1) Clinique

En février 1978, la malade ressent à nouveau une grande fatigue et note une fièvre vespérale oscillant autour de 38^{°C}.

A la consultation du 7 Mars 1978, en dehors de la fièvre, la malade se plaint d'arthralgies multiples (genoux, hanches, épaules, coudes, poignets et mains) avec discrète tuméfaction du dos du pied droit. De plus, la patiente parle d'une douleur de la base de l'hémi-thorax gauche, accrue par les mouvements respiratoires. L'examen révèle une péricardite associée à un épanchement pleural gauche.

Enfin, on note un discret érythème des joues avec oedème de la paupière supérieure droite.

2) La biologie

Elle fait conclure au diagnostic de lupus :

- * titre des anticorps antinucléaires (homogène) : 1/4 096.
- * titre des anticorps anti ADN : 1/4 096.
- * présence de cellules LE dans le liquide pleural.
- * présence d'immuns complexes circulants.
- * forte élévation (31 %) des gamma globulines.
- * effondrement des fractions C3, C4 et du CH 50 du complément.
- * anémie normocytaire hyposidérémique.

Elle révèle aussi, et pour la première fois, une albuminurie.

3) Evolution

Le 13 Mars 1978, on reprend le traitement corticoïde à raison de 60 mg par jour de SOLUMEDROL pendant 4 jours, puis 40 mg par jour durant 2 semaines ; traitement qui sera ensuite poursuivi per os (SOLUPRED).

Rapidement, on assiste à une restauration de l'état général, à une cédation des douleurs articulaires et thoraciques, à une disparition des signes radiologiques d'épanchement pleuro-péricardique, à un ralentissement de la V.S. et à une normalisation du taux des gamma-globulines et de la température.

G - SEPTIEME PERIODE : AVRIL 1978 A AVRIL 1979

Stabilisation hématologique, clinique et radiologique, mais persistance de l'albuminurie et d'un titre élevé d'anticorps antinucléaires sous traitement corticoïde (SOLUPRED : 10 mg/jour).

1) Cliniquement

La malade jouit d'un bon état général, sans douleur articulaire. Le psoriasis du cuir chevelu a disparu.

2) Biologiquement

La V.S. s'est ralentie (15 mn en Avril 78), les gamma globulines se sont normalisées (15 % en Avril 78). Seule anomalie : apparition fugace et discrète d'une myélémie.

En janvier 1979, malgré la poursuite de la corticothérapie quotidienne (10 mg de SOLUPRED), on note une élévation du taux des anticorps anti nucléaires homogènes à 16 000 et des gamma globulines à 26 %. Enfin, l'albuminurie se maintient à des taux plus faibles que ceux notés en mars 1978 (0,24 g/24 H). (En septembre 1979, elle a disparu).

3) Radiologiquement

Un nouveau bilan radiologique pratiqué en Octobre 78 montre :

- * une diminution de la netteté des images claires aréolaires des épaules, des humérus et des extrémités supérieures des fémurs. (avec épaissement des corticales diaphysaires).
- * amélioration aussi au niveau du bassin,
- * seuls les genoux paraissent identiques.

III - RESUME CHRONOLOGIQUE DE L'OBSERVATION

Madame MU., âgée de 28 ans, présente, lors de sa première consultation en Octobre 1974 (8 mois après l'accouchement de son second enfant), les signes cliniques d'un syndrome anémique et d'un syndrome thrombopénique accompagnés de douleurs osseuses modérées mais relativement diffuses. Les examens biologiques révèlent l'anémie avec myélémie et la thrombopénie ; la radiologie dévoile une ostéocondensation diffuse ; l'histologie : une myélofibrose marquée avec hyperostéose.

Dans un premier temps, des transfusions de globules rouges l'améliorent cliniquement jusqu'en décembre 1974, date à laquelle la malade est hospitalisée d'urgence pour un hémopéritoine dont l'origine est la rupture d'un kyste ovarien lutéinique.

En Mars 1975, débute la corticothérapie (associée à des oestroprogestatifs à titre anticonceptionnel). Le rythme des transfusions sanguines peut être ralenti, l'état général se restaure, les douleurs osseuses disparaissent. Les transfusions sont arrêtées en Mai 1975 ; la corticothérapie est diminuée pour être abandonnée en Octobre 1975.

Dès décembre 1975, le syndrome clinique anémique resurgit ; la thrombopénie majeure est source de complications: épistaxis abondantes, multiples hématomes sous-cutanés. Les incidents amènent à reprendre la corticothérapie qui, à nouveau, apporte une nette amélioration clinique et biologique. Mais radiologiquement, a débuté une hypertransparence osseuse avec, par endroit, un aspect aréolaire.

D'Août 1976 à Février 1978, sans traitement corticoïde, l'état général reste satisfaisant. Durant ces 18 mois, l'hémogramme reste normal, la myélofibrose a disparu (laissant place à des kystes intra médullaires), il en est de même pour l'hyperostéose. Mais plusieurs complications surviennent. Tout d'abord, l'éclosion d'un psoriasis du cuir chevelu précédé de quelques mois par une polyarthrite au niveau des mains : arthrites qui seront rattachées au psoriasis.

Biologiquement, apparaissent diverses anomalies inflammatoires d'ordre immunologique : positivation du test de COOMBS direct, de la recherche d'anticorps anti nucléaires et de la réaction au latex ; mais la recherche de cellules L.E. reste négative.

Radiologiquement, l'hypertransparence géodique du squelette paraît plus nette.

Assez soudainement, surviennent, en Février et Mars 1978, une fièvre quotidienne à 38° , des arthralgies multiples touchant les grosses articulations, enfin, une pleuro-péricardite que la biologie permet de rattacher à une maladie lupique.

Une troisième fois reprise, la corticothérapie permet une rapide cédation des troubles et une bonne restauration de l'état général.

Le maintien de 10 mg quotidiens de SOLUPRED, depuis Août 1978, permet la stabilisation de la maladie sans nouvel incident.

=====

CHAPITRE II

ETUDE ANALYTIQUE ET
SYNTHETIQUE DE L'OBSERVATION

I - ETUDE ANALYTIQUE SEMEIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

Elle se propose d'étudier l'évolution propre de chacun des signes cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques. Pour nombre d'entre eux, il existe un étroit rapport avec les trois périodes de corticothérapie.

A - ANALYSE CLINIQUE

1) Le Syndrome anémique

Apparu en Février 1974, après l'accouchement du second enfant, il croît lentement tout au long des 8 mois suivants. Majeur en Octobre 1974, c'est lui qui amène la patiente à consulter pour asthénie d'effort, céphalées, bourdonnements d'oreille. Il est combattu jusqu'en Février 1975 par les seules transfusions de sang ou de concentrés globulaires.

Une première période de corticothérapie, de Février à Octobre 1975, fait disparaître ces signes anémiques. Ils resurgissent deux mois après la suspension des corticoïdes.

Une seconde période de corticothérapie de Décembre 1975 à Août 1976 permet à nouveau d'enrayer le syndrome anémique. Celui-ci ne sera plus jamais extériorisé cliniquement d'Août 1976 à Avril 1979 ce, bien que les corticoïdes aient été abandonnés d'Août 1976 à Mars 1978.

2) Le Syndrome hémorragique lié à la thrombopénie

Rarement extériorisé cliniquement, il le sera de façon relativement dramatique. Courant Décembre 1974, la malade se plaint de quelques hématomes post-traumatiques.

Le 16 Décembre 1974, brutalement, c'est la rupture d'un kyste lutéinique responsable d'un hémopéritoine de plus de 2 litres. Enfin, en Février 1976, des épistaxis abondantes nécessitent une nouvelle hospitalisation urgente.

Il ne sera pas relevé d'autres manifestations hémorragiques et, notamment, jamais de purpura.

3) La fièvre

D'octobre 1974 à Février 1975, la température oscille, tous les soirs, entre $37^{\circ}5$ et 38°C . Nouvel épisode de fébricule vespéral en Décembre 1975, contemporain de la rechute anémique. Enfin, en février 1978, la fièvre se maintient (matin et soir) aux alentours de 38°C .

D'abord rattachée à un "état grippal", elle s'associe rapidement à une polyarthrite et à une pleuro-péricardite qui permettent de dévoiler une maladie lupique. Lors de son hospitalisation (9 Mars 1978) et pendant 2 semaines (sous corticoïdes), la fièvre reprendra sa courbe rémittente avec fébricule vespéral.

Ainsi, la fièvre s'associe-t-elle aux principales manifestations cliniques et, comme elles, est atténuée par les traitements corticoïdes.

4) Les douleurs osseuses

Entre février 1974 et octobre 1974, la malade a souffert de douleurs, au niveau des extrémités inférieures des fémurs, qui ont disparu spontanément.

Réapparition de douleurs osseuses en avril 1975, au niveau du tibia droit et du rachis dorsal, calmées en

deux semaines environ grâce à un à trois comprimés par jour de GLIFANAN.

Enfin, épisode algique, au niveau du bassin, qui s'accroît la nuit et s'atténue à la marche en août 1976, à nouveau calmé par GLIFANAN. Les douleurs osseuses disparaissent quasi totalement en dehors de rares et brèves douleurs au niveau des humérus. Ainsi, ces douleurs paraissent avoir le même profil évolutif que celui des lésions osseuses radiologiques et de la myélofibrose, et siéger là où l'activité médullaire est maximale.

5) Les douleurs articulaires

En décembre 1974, la malade souffre au niveau des épaules et des genoux mais cet épisode est rapidement et spontanément résolutif. Durant le premier semestre 1977, apparition d'une polyarthrite des mains (métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales avec fluxion) mise en rapport avec un psoriasis, et calmée par un traitement antiinflammatoire (VOLTARENE).

Nouvelle poussée douloureuse articulaire en février et mars 1978, mais touchant alors les grosses articulations évoluant dans un contexte fébrile et rapidement régressive sous corticothérapie.

6) Les lésions cutanées

a) le psoriasis

En juin 1977, l'examen clinique permet de découvrir des lésions psoriasiques du cuir chevelu sans autre localisation apparente ; ces lésions sont inchangées en novembre 77; mais ont disparu en avril 1978.

b) "l'érythème"

Au cours du tableau de pleuro-péricardite lupique de mars 1978, l'examen dermatologique (Dr SOUBEYRAND pav.R) découvre un léger érythème au niveau des joues, avec oedème de la paupière supérieure droite.

7) La pleuro-péricardite

Apparue en février ou mars 1978, elle se révèle cliniquement. Elle est d'abondance moyenne et les examens biologiques permettent d'en attribuer l'origine au lupus : le traitement corticoïde la guérit.

B - ANALYSE BIOLOGIQUE

1) L'anémie

L'anémie reste toujours normochrome, normocytaire et arégénérative (réticulose toujours inférieure à $150\ 000/\text{mm}^3$).

Majeure (taux d'hémoglobine inférieur à 8g/100ml) et associée à une myélémie à deux reprises, cette anémie répond au traitement corticoïde.

Après l'arrêt de la première corticothérapie, l'anémie rechute dans les deux mois ; après l'abandon de la seconde, le taux d'hémoglobine se maintiendra au-dessus de 12g/100 ml, excepté au cours du mois de mars 1978 où il redescend à 11,2 g/100 ml (s'associant alors à une hyposidérémie).

2) La thrombopénie

Elle est toujours contemporaine de l'anémie. Sévère en octobre 1974, elle régresse avec le premier traitement

corticoïde ; elle réapparaît après l'arrêt de cette thérapeutique et disparaît, à nouveau, avec la reprise du Solupred. Le nombre des plaquettes se maintiendra, alors, au-dessus de $150\ 000/\text{mm}^3$.

3) Les leucocytes

Leur nombre ne sera jamais inférieur à $5\ 000/\text{mm}^3$, et, au cours des mois de mars à juin 1978, il restera autour de $12\ 000/\text{mm}^3$.

La myélémie sera contemporaine des deux accès d'anémie et de thrombopénie, s'effacera avec elles, mais réapparaîtra, de façon modérée, lors des manifestations aiguës de 1978 ; comme ces manifestations, la myélémie disparaîtra lors du traitement corticoïde.

4) Le fer

a) sérique

La sidérémie est normale tout au long de la maladie, excepté en mars 1978 (lorsque le lupus est démasqué grâce à la pleuro-péricardite) : on observe alors une hyposidérémie avec chute du taux de sidérophylle ; l'anémie normochrome et arégénérative est donc alors de type inflammatoire. Elle est corrigée par le traitement corticoïde.

b) médullaire

En octobre 1974, la coloration de Perls indique un fer extra-érythroblastique abondant. En novembre 1975, cette coloration révèle une hypersidérose macrophagique considérable.

5) Les bilans d'hémolyse

Ils ne montrent jamais d'hyperbilirubinémie

(libre ou conjuguée), ni de chute du taux sanguin de l'haptoglobine.

Les résistances globulaires restent normales, en dehors d'une brève période (décembre 1974 à février 1975) de diminution modérée de la résistance mécanique (12 et 13 % d'hémolyse).

Les examens de l'hémoglobine montrent la présence d'hémoglobine F à des taux supérieurs à 2 % et celle de globules rouges acido-résistants à des chiffres variant entre 0,7 et 12 % ; ce, quasi constamment au cours des cinq années de maladie.

Le test de Coombs direct est positif par intermittence : en octobre 1974 et en novembre 1977 avec les réactifs polyvalent et anti-C' ; il sera négatif lors de tous les autres prélèvements.

6) Les bilans d'hémostase

Tout au long de l'évolution, les seules anomalies de l'hémostase constatées seront liées à la thrombopénie : allongement du temps de saignement, diminution de la rétractilité du caillot, de l'écart maximal des deux branches du thrombo-élastogramme (Am) et de la consommation de prothrombine.

Les autres examens : temps de céphaline-Kaolin, temps de Quick, temps de Howell, resteront normaux, n'incitant donc pas à la recherche d'anticoagulants circulants. En octobre 1975, il n'existe pas d'anticorps anti-plaquette.

7) Les explorations isotopiques

a) des hématies

Elles montrent, en décembre 1974, l'insuffisance médullaire (essentiellement quantitative) et une hémolyse.

En octobre 1975, l'amélioration est très nette : absence d'hémolyse et d'insuffisance médullaire. Cette amélioration coïncide avec le début de la réhabilitation hématopoïétique de la moelle noté sur le prélèvement de biopsie osseuse effectuée en novembre 1975.

b) des plaquettes (en novembre 1974)

Elles montrent une thrombopénie par destruction des plaquettes circulantes avec séquestration splénique.

8) Les examens des protéines

Ils révèlent, fait essentiel, la permanence d'un syndrome inflammatoire biologique de 1974 à 1979.

a) la vitesse de sédimentation

Elle est constamment accélérée, cette accélération étant, temporairement, modérée par les corticothérapies.

b) l'hypergammaglobulinémie

Elle est toujours présente, freinée, elle aussi, par les corticoïdes.

c) la sérologie syphilitique : seule la réaction V.D.R.L. (et non la réaction de Bordet-Wasserman) :

Elle est en février 1975, modérément et fugacement positive.

d) diverses autres anomalies

Elles démontrent l'existence d'un désordre protéique d'origine immunitaire :

- * positivité transitoire du test de Coombs direct en 1974 et 1977 démontrant la présence d'anticorps anti-hématies.
- * chute de fractions du complément sérique modérée en juin 1977, importante en mars 1978.
- * début de la positivation des réactions de latex et de Waler-Rose dès juin 1977.
- * présence d'anticorps antinucléaires dès juin 1977 à un taux de 1/4096, titre qui se maintient en mars 1978 mais s'accroît, malgré la corticothérapie, en janvier 1979 (1/16000).
- * présence de cellules L.E. dans le liquide d'épanchement pleural de mars 1978. (la cellule L.E. résultant de l'action de gammaglobulines sériques sur les noyaux leucocytaires du malade).

9) L'étude du métabolisme phospho-calcique

Début 1975, les phosphatases alcalines (traduisant l'activité des ostéoblastes ostéoformateurs) sont élevées.

Il en est de même pour l'hydroxyprolinurie ; calcémie et phosphorémie sont alors très discrètement abaissées.

En 1976 et au-delà, phosphatases alcalines et hydroxyprolinurie se sont normalisées, mais la calcémie et la phosphorémie restent un peu au-dessous des valeurs normales.

On pourra le constater dans les paragraphes suivants, ces anomalies biologiques évoluent parallèlement aux lésions osseuses qu'elles soient histologiques ou radiologiques.

Au cours de l'apparition des manifestations aiguës de lupus, apparaît une albuminurie signant une atteinte rénale, sans doute d'origine lupique.

Cette albuminurie persiste, à un taux moindre, en mai 1978, et en avril 1979. Elle a disparu en septembre 1979.

C - ANALYSE RADIOLOGIQUE

Sur un cliché thoracique de 1973 (pratiqué par la médecine du travail), les os paraissent de densité normale.

En octobre 1974, et pendant près d'un an, le squelette est l'objet d'une hypercondensation nette et diffuse mais sans déformation osseuse ; à cette époque existent pourtant, quelques zones plus claires : en particulier une géode au sein de l'ischion gauche, et une clarté symétrique au niveau des trochanters et des métaphyses des os des membres inférieurs. (c'est-à-dire là où l'activité médullaire est maximale comme l'a montré l'étude de la topographie médullaire grâce au Technétium).

En octobre 1975, l'hypercondensation osseuse ne persiste qu'au niveau du crâne, du rachis et des diaphyses des os longs. Par contre, il existe une indiscutable extension des zones hypertransparentes qui, au niveau des extrémités des os longs, donnent des images aréolaires, en "nids d'abeille" avec des corticales amincies conférant un aspect de fragilité à ces extrémités osseuses. De plus, au sein de l'hypercondensation diaphysaire, existent quelques lacunes de petite taille à limite nette mais sans ostéosclérose de pourtour.

Il faudra attendre 1978 pour observer l'atténuation de certaines de ces images aréolaires, mais aussi, la disparition de l'hypercondensation osseuse. Début 1979, l'aspect radiologique a peu changé, mais il faut se souvenir que la malade poursuit quotidiennement sa corticothérapie depuis maintenant 10 mois.

D - ANALYSE HISTOLOGIQUE

1) Médullaire

D'octobre 1974 à novembre 1975, un aspect domine : c'est la fibrose massive étouffant les lignées myéloïdes, entraînant une disparition du tissu adipeux, laissant, par endroits, place à des zones d'hyperplasie lymphocytaire avec plasmocytes et mastocytes. Certains des trousseaux collagènes, à l'origine de cette fibrose, sont le siège d'une métaphasie osseuse.

Dès décembre 1975, la biopsie osseuse iliaque révèle une moelle moins fibreuse, une réhabitation médullaire, et l'apparition de cavités kystiques limitées par une capsule fibreuse.

En Juillet 1977, époque à laquelle les images claires aréolaires osseuses de la radiologie sont étendues, la biopsie osseuse objective une réhabitation médullaire remarquable avec présence de nombreux kystes ossifiés intramédullaires "cicatriciels" de la grande myélofibrose de 1975.

2) Osseuse

L'évolution des paramètres osseux est assez parallèle à celle de la myélofibrose.

En février et novembre 1975, l'hyperostéose est importante avec augmentation des paramètres morphométriques osseux : volume trabéculaire osseux, paramètres de résorption, et paramètres ostéoïdes, dynamique du tissu osseux ; seule la vitesse d'apposition ostéoblastique se normalise en novembre 1975.

En juillet 1977, l'hyperostéose a disparu, les paramètres morphométriques osseux se sont normalisés.

E - ANALYSE THERAPEUTIQUE

La malade, pendant ces cinq années, a été soumise à quatre types de traitement : transfusions, corticoïdes, ostroprogestatifs anticonceptionnels et vitamine B6.

1) Les transfusions (Cf tableau N° 5)

Elles ont été pratiquées à deux reprises afin de juguler les épisodes d'anémie extrême : c'est-à-dire d'octobre 1974 à mai 1975, puis de janvier 76 à mars 1976.

2) La corticothérapie (Cf tableau N°4)

Elle a dans cette observation un rôle curateur : de l'anémie par deux fois, du lupus ensuite. En effet, la malade a eu trois périodes de corticothérapie :

- de février à octobre 1975

44

- de février à août 1976

- de mars 1978 à ce jour

3) La vitaminothérapie (Cf tableau N° 6)

Notre malade a pris quotidiennement du BECILAN et sans discontinuer de février 1975 à juin 1977.

4) Les oestroprogestatifs anticonceptionnels
(Cf tableau N° 6)

Le malade avait débuté leur prise en mars 1974 et les avaient poursuivis jusqu'en octobre 1974. Ils ont été repris depuis mars 1975 et jamais abandonnés.

F - CONCLUSION

Trois faits sont particuliers dans cette observation :

1) une ostéocondensation diffuse évoluant vers une déminéralisation multi-géodique.

2) une myélofibrose majeure d'évolution régressive avec apparition de kystes intramédullaires.

3) la survenue d'une maladie lupique après plus de trois ans d'évolution.

Au cours de cette étude, nous étudierons les places tenues par la myélofibrose et la maladie lupique dans le tableau présenté par notre malade.

La conclusion représentera la recherche d'un éventuel lien entre myélofibrose et lupus.

A - LA MYELOFIBROSE

Elle peut expliquer de nombreuses anomalies :

1) L'anémie

La myélofibrose est responsable d'une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative (52) : mêmes caractères que possédait l'anémie de notre malade, en 1974 et 1975.

La myélofibrose est à l'origine de lésions de la microvascularisation médullaire qui favorisent la sortie prématurée de cellules immatures, d'où la myélémie. (7)

Si la myélofibrose est avant tout responsable d'une insuffisance médullaire quantitative, elle peut être aussi à l'origine d'une insuffisance médullaire qualitative et d'une hyper hémolyse (84). Ces anomalies avaient été révélées, chez notre patiente, par les épreuves isotopiques.

2) La thrombopénie (87)

La myélofibrose apparaît comme la principale cause de la chute du nombre des plaquettes : thrombopénie et anémie évoluent parallèlement. Mais à cette origine centrale, il est possible que s'associe une cause périphérique. En effet, en 1974, les épreuves isotopiques révèlent une discrète diminution de la durée de vie des plaquettes avec séquestration splénique mais sans anticorps antiplaquette.

3) L'élévation du taux de l'hémoglobine F (77)

Cette élévation est isolée, sans augmentation du taux d'Hb A 2. La persistance héréditaire de l'Hb F (9) paraît peu probable pour deux raisons : l'examen de l'hémoglobine de la soeur de la malade est resté normal ; d'autre part, il existe une fluctuation des taux d'Hb F. Il existe une élévation des taux d'Hb F au cours des anémies hémolytiques, mais, dans notre cas, l'hémolyse est peu marquée.

4) La condensation osseuse (14, 2, 97) et ses conséquences

Au cours des myélofibroses, il existe une densification du réseau réticulinique avec apparition de fibres collagènes sous forme de trousseaux très vascularisés ; associée, une métaphasie osseuse de ce tissu fibreux anormal avec apparition de substance ostéoïde et/ou d'os à partir de l'endoste ou surtout du tissu conjonctif anormal néoformé : c'est l'ostéosclérose avec ostéocondensation, avec dureté de l'os à la fonction sternale, augmentation du volume trabéculaire osseux.

5) Les anomalies biologiques, reflets de remaniements osseux

- * les processus de construction osseuse consomment du calcium expliquant ainsi la discrète hypocalcémie.
- * l'élévation du taux des phosphatases alcalines traduit l'augmentation de l'activité des ostéoblastes ostéo-formateurs.
- * les douleurs osseuses sont fréquentes lors des myélofibroses (19).

6) L'évolution régressive de la myélofibrose

C'est un caractère original au cours des myélofibroses. Jamais étudiée, à notre connaissance, dans les cas de myélofibrose associée à un lupus, la régression d'une myélofibrose a été observée (50) dans des cas de splénomégalie myéloïde traités par chimiothérapie antimitotique, ou encore de maladie de Hodgkin.

Dans notre cas, cette évolution s'est dessinée après deux périodes de corticothérapie et n'a donc plus un caractère surprenant si l'origine de la myélofibrose est inflammatoire.

Un autre cas de myélofibrose régressive a été observé au cours d'une maladie de Camurati Engelman (36).

B - LA MALADIE LUPIQUE

Elle est à la base du tableau évolutif observé à partir de 1978, mais elle permet aussi d'élucider l'origine d'une partie de la symptomatologie présente avant cette date.

1) La fièvre (101, 52)

Elle est, dans notre cas, présente lors des principales extériorisations cliniques de la maladie (octobre 1974, décembre 1975, mars 1978) et jamais associée à une hyperleucocytose.

2) Les polyarthralgies

Le tableau de polyarthrite des extrémités de juin 1977, alors rattaché au psoriasis, est, à postériori, très semblable à une polyarthrite lupique (atteinte des métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) avec, alors, apparition des anticorps antinucléaires.

3) Les épanchements pleuropéricardiques

L'origine lupique est ici prouvée : par le contexte clinique (fièvre, polyarthrite, guérison par les corticoïdes) mais surtout par les investigations biologiques (antinucléaires et présence de cellules L.E. au sein du liquide d'épanchement pleural.

4) L'anémie

En Mars 1978, l'anémie est de type inflammatoire : normochrome, normocytaire et, surtout, hyposidérémique.

Mais le lupus pourrait aussi expliquer l'hémolyse révélée (en 1974) par les explorations isotopiques, ainsi que la positivité des tests de Coombs d'octobre 1974 et de novembre 1977.

5) La thrombopénie

L'exploration isotopique (novembre 1974) des plaquettes a révélé une diminution de leur durée de vie. Le lupus peut-il expliquer cette anomalie ou faut-il admettre une origine centrale ? Une seule recherche d'anticorps antiplaquettaires s'est révélée négative (mais le taux de ces anticorps peut varier au cours de la maladie lupique).

DUBOIS (30 p.369) écrit que l'on ne connaît pas avec précision le mécanisme de la thrombopénie du lupus sans lésion médullaire : sans doute trouverait-elle son origine dans des anomalies sérologiques. Notre observation pose la question d'éventuelles thrombopénies liées à une insuffisance médullaire.

6) Le syndrome inflammatoire biologique

Il pourrait être, lui aussi, d'origine lupique.

Plusieurs arguments plaident en faveur de cette hypothèse : l'absence d'hyperleucocytose associée, sa permanence avec atténuation grâce à la corticothérapie, son association à diverses anomalies pouvant être rattachées à un désordre immunologique :

- * tests de Coombs direct en 1974 et 1977 positifs.
- * chute du complément sérique (C3 et CH 50) en 1977 et 1978.
- * présence d'anticorps antinucléaires de 1977 à 1979.
- * positivité de la réaction syphilitique VDRL isolément en février 1975.

7) L'albuminurie

Démasquée en mars 1978 et depuis, permanente, elle traduit une atteinte lupique du glomérule rénal. Elle semble avoir disparu en septembre 1979.

8) L'effet curatif, sur l'ensemble de la symptomatologie de la corticothérapie

Cela pourrait donc s'expliquer par une même origine inflammatoire du tableau présenté par notre patiente. Mais déjà, nous abordons le problème d'un éventuel lien entre lupus et myélofibrose.

C - LUPUS ET MYELOFIBROSE

Le lupus pourrait-il expliquer l'ensemble de la maladie ?

1) Dès octobre 1974 :

Plusieurs caractères pouvaient amener à penser à un L.E.D. :

- * femme jeune,
- * l'apparition des signes dans les suites d'un accouchement (30 p. 371) ou encore après la prise de contraceptifs oraux (64,71),
- * la fièvre,
- * le syndrome inflammatoire biologique (VS, α 2 et γ globulines, réaction VDRL positive ainsi que le test de Coombs direct),
- * l'amendement sous corticothérapie.

2) De 1974 à 1978

Il existe plusieurs particularités évocatrices de
lupus :

- * la rechute clinique et biologique après abandon des corticoïdes.
- * les douleurs articulaires des extrémités (métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) plus évocatrices de lupus que de psoriasis
- * la régression voire la "cicatrisation" de la myélofibrose et parallèlement de l'ostéocondensation après 2 périodes de corticothérapie orientent vers une origine inflammatoire.
- * la réapparition en 1977 d'un test de Coombs positif.
- * et surtout, l'apparition d'anticorps antinucléaires.

3) A partir de Mars 1978

Le lupus est diagnostiqué puis traité, avec succès, par les corticoïdes. Parallèlement, la myélémie (un des stigmates de myélofibrose), l'anémie, la thrombopénie et la myélofibrose ont disparu. Ainsi la corticothérapie à elle seule, paraît juguler la maladie, confortant l'hypothèse de l'origine inflammatoire et lupique de la myélofibrose.

=====

CHAPITRE III

CAS DE LA LITTERATURE

L'étude de la littérature nous a permis de retrouver 10 cas de myélofibrose associée à un lupus érythémateux disséminé. A ces dix observations, s'ajoute celle de G. MAYER et coll. en 1964 (86) qui rapporte un cas d'anticoagulant circulant au cours d'une myélosclérose.

A - OBSERVATION DE G. MAYER, S. MAYER ET R. WAITZ (56) : 1964

1) Histoire clinique

Il s'agit d'une femme chez laquelle, en 1959, à l'âge de 49 ans, on découvre une polyglobulie avec érythrose et splénomégalie.

De décembre 1960 à avril 1963 (date à laquelle la malade est perdue de vue), on assiste à de multiples manifestations hémorragiques : purpuras, ecchymoses, hématomes, épistaxis et à l'apparition d'adénopathies sous maxillaires et inguinales (en 1962).

Durant ces 28 mois, on constate une lente détérioration de la situation tant en ce qui concerne le volume de la rate que l'étendue des manifestations hémorragiques.

2) Radiologiquement

En avril 1961, se dessinent des zones très étendues et presque éburnées d'ostéosclérose. L'hyper opacité osseuse s'exagérera jusqu'en avril 1963.

3) L'évolution hématologique connaît 2 périodes :

(En avril 1961, la malade reçoit du phosphore radioactif).

De mars à novembre 1961, la polyglobulie est stable et normochrome, entre 5,19 et 6,18 millions d'hématies par mm^3 dont 1,3 à 2,9 % de réticulocytes.

En février-mars 1962, lors d'une recrudescence des hémorragies, les hématies tombent à 4,71 millions d'hématies par mm^3 avec 10 % de réticulocytes. La preuve d'une spoliation sanguine correspondante ou d'une hémolyse n'a pu être faite.

Dès ce moment, la leucocytose augmente, la polyglobulie se réinstalle mais avec chute du taux d'hémoglobine d'où forte hypochromie.

4) La recherche de cellules LE

ne trouve en mai 1962 que deux tart-cells sur 3000 polynucléaires, mais en Août 1962 : deux cellules LE typiques et 18 tart-cells sont vues sur 5000 polynucléaires (à plusieurs contrôles).

5) La ponction de moëlle sternale (mars 1961)

Elle montre une myélofibrose très dense, renfermant de grands sinus vasculaires, et très riche en cellules hématopoïétiques. Elle contient de petites travées ostéoïdes. Des appositions de même nature se plaquent sur l'os ancien.

6) L'étude de l'hémostase

Le syndrome hémorragique subit, à dater de 1960, des poussées qui se rapprochent. Il dépend avant tout d'une fragilité vasculaire sur laquelle vient se greffer peu à peu une thrombopénie d'abord modérée et inconstante puis marquée et permanente mais toujours instable.

De mars à juin 1961, apparaît dans le sang un inhibiteur dirigé contre les plaquettes associé à une labilité accrue de la proaccélérine, à une hypoprothrombinémie vraie et à un défaut d'activation de la proconvertine. Ces désordres rétrocedent en 3 mois.

les auteurs ne croient pas à une relation entre l'inhibiteur (disparu en juin 1961) et la présence de cellule L E (découverte en août 1962).

8) Cette observation

nous montre, en réalité, la cohabitation d'une ostéomyélosclérose polyglobulique et d'une maladie lupique apparue 7 ans plus tard, sans liaison apparente.

B - OBSERVATIONS DE K.S. LAU ET J.C. WHITE : 1969 (51)

Ces auteurs rapportent quatre cas, observés en Malaisie, de myélofibrose associée à un lupus érythémateux disséminé ; mais surtout ils discutent le probable rôle de la maladie lupique dans l'apparition de la myélofibrose.

1) Cas N° 1

Il s'agit d'un homme de 70 ans, alcoolique, hospitalisé pour un oedème des membres inférieurs, une hépatosplénomégalie avec ascite.

L'examen hématologique indique une anémie (Hb : 9g/100 ml), une thrombopénie ($97\ 000/\text{mm}^3$), une hyperleucocytose ($30\ 000/\text{mm}^3$), un fer sérique normal (90 ug/100ml).

La V.S. est accélérée (30 mm à 1 H), les gammaglobulines sont élevées (36 % de 77 g de protéines sériques par litre). Les tests de COOMBS direct et indirect sont négatifs. Il existe une protéinurie.

La ponction sternale révèle une pauvreté cellulaire ; la biopsie osseuse iliaque montre une myélofibrose faite de

fibres de collagène et de réticuline, et une ostéosclérose ; les éléments hématopoïétiques sont rares.

Au cours de l'hospitalisation, se déclare une infection pulmonaire avec épanchement pleural gauche dont l'examen : révélera la présence de cellules L E. Cellules L E qui seront retrouvées dans le sang périphérique.

L'infection est jugulée par une antibiothérapie, mais le malade souhaite quitter l'hôpital. Il décédera quelques temps après, sans examen post mortem possible.

2) Cas N° 2

C'est un homme de 54 ans qui, depuis un an, présente une toux productive, une dyspnée d'effort, quelques crises d'asthme avec emphysème sévère et bronchite, mais jamais de lésion cutanée ou d'arthralgie. Rate ni foie ne sont perçus cliniquement.

Le bilan biologique montre : Hb : 12,2 g/100 ml, leucocytes : 7 000/mm³, plaquettes : 175 000/mm³, la formation de nombreux rouleaux d'hématies (avec anisocytose et anisochromie), l'absence de myélémie, une V.S. accélérée, et un test de COOMBS direct négatif. Il existe une albuminurie avec protéinurie de BENCE-JONES. L'électrophorèse des protéines sériques indique un taux normal des protéines (75 g/l) et des gammaglobulines (13 g/l) mais élevé des alphas 2 et bêtas 2 globulines (12 et 13,5 g/l). La recherche de cellules L E est positive.

Radiologiquement, on met en évidence une hypertransparence des corps vertébraux lombaires avec discret tassement des corps des 11ème et 12ème dorsales. Le crâne est normal.

Une myélomatose est suspectée, mais ce diagnostic est écarté par la biopsie de moëlle osseuse qui permet de démasquer une intense myélofibrose. La moëlle est peu cellulaire, les cellules hématopoïétiques sont rares ; on voit quelques cellules géantes et réticulaires, ainsi que

de nombreux fragments de matériel fibreux et amorphe, des vacuoles graisseuses, et de la substance fondamentale protéique.

Une biopsie osseuse sternale ultérieure montre une diminution du nombre d'éléments souches des lignées rouge et blanche. Le score des phosphatases alcalines leucocytaires est élevé (182). La coloration PAS est étendue, témoignant de l'importance de la fibrose. Les fragments décalcifiés indiquent un volume trabéculaire osseux exagéré avec une diminution du nombre de cellules médullaires. Il existe une hétérogénéité avec des zones plus riches en cellules où l'on note la présence de fines fibres collagènes, et des surfaces désertées par les cellules et envahies par une importante fibrose collagène et réticulaire. Il existe quelques corps hématoxyliques.

3) Cas N° 3

Il s'agit d'une patiente de 25 ans qui, depuis un an, présente des érythèmes, de la fièvre, des fluxions articulaires et une asthénie avec anémie. A noter aussi, un épisode de probable allergie à la pénicilline. Ainsi, cette année là, la malade a suivi une corticothérapie pour un lupus érythémateux.

Lors de son hospitalisation, on note une discrète hépato-splénomégalie.

Les examens sanguins révèlent une anémie (Hb : 8,3g/100ml) une hyposidérémie (33 ug/100 ml), une leucopénie ($2700/\text{mm}^3$), une thrombopénie ($26\ 000/\text{mm}^3$), une myélémie discrète.

Les tests de COOMBS, directs et indirects, sont négatifs. Les gamma-globulines sont élevées (35 %), la V.S. est accélérée (110 mm), il existe des cellules L E.

Les biopsies de moëlle osseuse (sternale et iliaque) montrent une cellularité très pauvre, des érythroblastes

d'allure mégaloblastique. Il existe une importante myélofibrose avec ostéosclérose, mais aussi on note la présence de corps hématoxyliques ; des surfaces irrégulières de structure en partie hyaline, en partie microfibrillaire entourent fréquemment des débris nucléaires.

Trois mois plus tard, les anomalies hématologiques ont régressé sans corticothérapie (Hb : 10,8g/100ml et nombres normaux des leucocytes et des plaquettes). Les désordres protéïques ont disparu excepté la V.S. qui reste accélérée (70 mm) et il n'y a plus de cellule L E. La protéinurie persiste.

Une biopsie osseuse ultérieure montre une structure inchangée avec myélofibrose extensive, disparition des vacuoles graisseuses et hyperostéose.

4) Cas N° 4

La malade est une jeune Indienne de 19 ans affectée d'un lupus érythémateux typique avec de nombreuses cellules L E et une anémie. La biopsie montre une myélofibrose importante.

La réponse à la corticothérapie fut lente mais les cellules L E sont restées présentes.

5) Discussion

Les auteurs constatent que l'association d'une myélofibrose avec une maladie lupique est rare, et considèrent la myélofibrose comme une réaction du tissu mésenchymateux hématopoïétique à un processus auto-immun.

L'origine mésenchymateuse des corps hématoxyliques a été démontrée (KLEMPERER). La coexistence des corps hématoxyliques et des lésions de la substance fondamentale n'est pas retrouvée lors de myélofibroses sans lupus.

Ainsi, la myélofibrose au cours d'un lupus pourrait bien être l'une des lésions histologiques de la maladie, la moelle étant considérée comme un organe cible.

Les cas 3 et 4 surtout, par leur évolution, suggèrent que la myélofibrose soit la conséquence d'une maladie lupique.

C - CAS DE P.J. ROSEN, A.D. CRAMER, E.L. DUBOIS ET
R.J. LUKES (1973) - (69)

Ces auteurs rapportent cinq observations de myélofibrose associée à une maladie lupique. Les cinq patients possédaient, dans leur sérum, des anticorps antinucléaires ; et deux d'entre eux avaient un test de COOMBS direct positif.

Cliniquement, 4 étaient des femmes, 4 présentaient une fièvre inexpiquée, et 2 des arthralgies. Seul un patient avait moins de 50 ans mais aucun ne présentait un tableau typique de lupus érythémateux disséminé.

Une myélémie existait dans 4 cas, une splénomégalie dans 3 cas. Dans toutes ces observations, la morphologie de la moelle osseuse ne pouvait pas être distinguée de celle d'un malade présentant une myélofibrose sans cellule L E.

Les auteurs concluent de cette étude que le phénomène auto-immun, au niveau de la moelle osseuse, peut être à l'origine de lésions identiques à celles notées au cours d'une splénomégalie myéloïde ou d'un autre syndrome myéloprolifératif.

Ainsi, chez les malades affectés d'une myélofibrose, il devrait être nécessaire de rechercher la présence de cellules L E et d'anticorps antinucléaires. D'autre part, une

attention toute particulière devrait être portée sur la moelle osseuse comme possible "organe-cible" d'un lupus ou d'autres maladies auto-immunes.

D - CAS D'ANTI-COAGULANT CIRCULANT AU COURS D'UNE MYELOFIBROSE
(G. MAYER et coll : 1966) - (57)

Il ne s'agit pas ici de l'association myélofibrose plus lupus mais de l'association d'une myélofibrose à un anticoagulant circulant dans un contexte fébrile clinique et inflammatoire biologique. Nous citons aussi cette observation en raison des similitudes frappantes des images radiologiques avec celles de notre malade.

La patiente, une Italienne de 45 ans, présente, depuis août 1964, une anémie fébrile avec gonalgies, hépatosplénomégalie et érythromyélocytémie. Il existe une hypergammaglobulinémie et une épreuve à la B.S.P. perturbée. Mais tous les examens suivants resteront normaux : pas d'hémoglobine anormale ni de trouble enzymatique du globule rouge, pas de cellule L E, et investigations virologiques et bactériologiques négatives.

Les troubles de l'hémostase sont divers (étudiés en 5 mois) :

- * thrombopénie ($21\ 000$ à $68\ 800/\text{mm}^3$) avec allongement du temps de saignement, mauvaise consommation de prothrombine, rétraction du caillot occasionnellement diminuée.
- * une chute du taux de prothrombine, du complexe des facteurs VII et X, lors d'une première poussée au 108^e jour, et touchant aussi la proaccélérine lors d'une seconde poussée à partir du 148^e jour.

* une hypercoagulabilité modérée mais constante (temps de coagulation allant jusqu'à 17'45") ; cette hypercoagulabilité a amené à découvrir un effet anticoagulant qui agit sur la thromboplastine tissulaire, sur les plaquettes et, à un moindre degré sur la céphaline.

Sur les clichés du squelette, se dessine une condensation osseuse diffuse avec des images géodiques dans les branches pubiennes.

La biopsie osseuse iliaque révèle une myélofibrose avec rares cellules hématopoïétiques.

L'anémie, peu corrigée par la corticothérapie, oblige à des séries de transfusions chaque mois.

Ainsi, cette observation offre avec la nôtre, des similitudes tant en ce qui concerne les images radiologiques, que les données cliniques ou histologiques (au mois d'octobre 1974). De plus, dans la plupart des cas, les anticoagulants circulants de type antithromboplastine apparaissent au cours du lupus érythémateux disséminé (78).

E - CONCLUSIONS

1) Les cas de littérature

Si l'on inclue la dernière observation de MAYER (57) on retrouve, dans ces associations lupus-myélofibrose, la prépondérance féminine de la maladie lupique (8 femmes pour 3 hommes).

Mais deux patients seulement ont moins de 45 ans.

Sur six cas où cela a pu être précisé, le diagnostic de lupus était établi, avant la découverte de la myélofibrose,

chez deux malades seulement. Une seule observation note une hypertransparence osseuse radiologique.

2) Notre Observation

L'histoire clinique de notre malade possède plusieurs caractères similaires à ceux des cas de littérature. La découverte du lupus survient plus de 3 ans après les premières manifestations cliniques liées à la myélofibrose.

L'originalité de notre observation est l'évolution régressive de l'ostéomyélosclérose avec apparition d'une hypertransparence osseuse géodique et de cavités kystiques intramédullaires.

3) Lupus et genèse de la myélofibrose

Si le cas de MAYER(56) semble n'être que la coexistence d'une myélofibrose probablement d'origine polyglobulique et de la présence de cellules L.N., les 4 cas de LAU (51) et les 5 cas de ROSEN (69) suggèrent une origine inflammatoire de la myélofibrose.

Au cours du lupus, les complexes immuns paraissent être responsables de la majorité des manifestations cliniques et histologiques (4). Mais, il reste à apporter la preuve de la pathogénicité de ces complexes. Il existe cependant des arguments en faveur de cette hypothèse : nette corrélation entre la présence d'immuns complexes et de lésions rénales ou d'une évolutivité de la maladie.

Dans notre cas, la recherche d'immuns complexes circulants n'a été effectuée qu'une fois le lupus diagnostiqué. Mais, rappelons-le, la régression de la myélofibrose n'a été observée qu'après deux périodes de corticothérapie. La myélofibrose s'est installée, au début, dans un "climat" de maladie lupique : femme jeune, suites d'accouchement, fièvre et syndrome

Ainsi, à la suite de ROSEN, nous pensons qu'il serait souhaitable, dans les cas de myélofibrose d'origine mystérieuse, non seulement de rechercher un lupus (recherche de cellules L.E., d'anticorps antinucléaires), mais aussi de rechercher la présence d'immuns complexes circulants et celle d'éventuels dépôts médullaires de gamma-globulines et de complément. Alors pourrait-on, en cas de réponse positive, authentifier l'origine lupique de la myélofibrose.

=====

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

De 1974 à 1977, les problèmes diagnostiques ont été multiples : myélofibrose avec ostéose condensante en 1974, "cicatrisation" médullaire kystique avec hyper transparence osseuse géodique en 1977 ; polyarthralgies et, enfin, survenue de lésions psoriasiques.

Plusieurs questions ont été posées :

- * s'agissait-il d'une hémopathie avec retentissement osseux ou d'une ostéose avec retentissement hématologique?
- * quelle ostéose d'abord condensante peut s'associer à une hyper transparence ?
- * quelle est l'origine des polyarthralgies ?

A - HEMOPATHIES A RETENTISSEMENT OSSEUX

Parmi les hémopathies avec retentissement osseux, certaines ont été plus particulièrement évoquées :

1) La splénomégalie myéloïde (16, 39, 46, 48, 67, 74, 80)

- * en sa faveur : la myélofibrose et la condensation diffuse.
- * mais cette affection est exceptionnelle avant 30 ans et touche essentiellement des sujets de 50 à 70 ans.
Il existe une splénomégalie importante (et pour J. BERNARD (7), le diagnostic de splénomégalie myéloïde est exceptionnel lorsque la rate n'est cliniquement pas perceptible), une hépatomégalie est présente dans 50 % des cas, les douleurs osseuses sont très rares (3 %), et les signes

hémorragiques modérés. L'anémie est peu marquée, l'érythroblastémie, présente dans 64 % des cas, et l'hyper leucocytose, ($>12000/\text{mm}^3$) dans 50 % des cas.

La moelle osseuse, histologiquement, peut présenter 3 types (46) : seules 27 % des splénomégalias myéloïdes possèdent une myélofibrose massive avec quasi disparition des éléments hématopoïétiques ; dans les deux autres types (73%), la moelle est riche en cellules. Il peut exister une ostéocondensation diffuse mais qui n'évolue jamais vers une clarification.

2) La maladie de Kahler

Elle a été évoquée sur la présence d'une réaction lympho-plasmocytaire médullaire (16.10.1974), en sachant que quelques cas de myélome ostéocondensant ont été décrits (12,76) dont l'évolution radiologique s'est effectuée vers les lésions lytiques habituelles (géodes à l'emporte-pièce); et d'autre part, la maladie de Kahler peut être responsable d'une myélofibrose (38,78).

Mais dans les cas de myélome condensant, il existe toujours une plasmocytose médullaire, une hypergammaglobulinémie monoclonale ou une protéinurie de Bence-Jones; et, dans leurs évolutions, apparaissent des signes neurologiques : compression médullaire ou syndrome radiculaire. Il existe aussi quelques cas de myélome évoluant vers la condensation osseuse après traitement (24).

3) Une mastocytose

Elle peut donner une association de lésions osseuses radiologiques condensantes et déminéralisantes, et, chez notre malade, on a trouvé des mastocytes au cours de la biopsie de moelle de novembre 1975 ; enfin, les mastocytoses peuvent être à l'origine d'une myélofibrose ; et l'ostéosclérose, responsable d'une anémie.

Mais (2, 10, 40, 61, 66) :

- * des signes cutanés existent dans 99 % des cas
(urticaire pigmentaire prurigineux, modules,
papules, bulles, augmentations des plis cutanés).
- * radiologiquement, la condensation osseuse diffuse
est très rare, elle est plutôt circonscrite
(plages denses quasi rectangulaires, nodules denses
sur les vertèbres, îlots denses disséminés, épaississement des corticales).

La mastocytose peut aussi être à l'origine d'une
déminéralisation diffuse avec aspect d'ostéoporose
kystique atteignant le squelette axial. Les formes
mixtes condensantes et déminéralisantes sont les
plus fréquentes associant des zones lacunaires
kystiques et des îlots de condensation à bords nets.
- * une splénomégalie est présente dans 50 % des cas.
- * il existe volontiers des manifestations d'hyper-
histaminémie avec flush, syncope, douleur abdominale.
- * les mastocytes : sont retrouvés en grand nombre
sur les fragments de biopsie osseuse par la colo-
ration au bleu de Toluidine. (aucun mastocyte sur
les fragments de biopsie osseuse de notre malade.)

- * on peut rencontrer (40) une hyper mastocytose médullaire au cours de nombreuses hémopathies ou affections inflammatoires chroniques.

4) D'autres hémopathies acquises :

Elles peuvent entraîner une fibrose médullaire (elle est alors rarement marquée) et ne sont que citées :

- * histiocytoses malignes (35)
- * leucémies aiguës
- * lympho sarcomatoses
- * réticulosarcomatoses médullaires
- * syndromes myéloprolifératifs chroniques.

5) Les hémopathies congénitales

Parmi elles, deux essentiellement pouvaient être évoquées :

- * une thalassémie : mais il n'existe pas d'augmentation du taux de l'hémoglobine A₂ (il existe pourtant des ($\delta\beta$)⁰ thalassémies dont l'état hétérozygote est marqué par une Hb A₂ normale (9).

* une drépanocytose peut, dans des cas exceptionnels,⁶⁹
induire une hypercondensation osseuse diffuse
dans des formes homozygotes (11,74).

A noter aussi, chez l'homme hémophile, l'existence possible d'hématomes intra osseux donnant radiologiquement, des images de cavités multigéodiques mais avec altérations des surfaces articulaires (23).

B - AFFECTIONS OSSEUSES

(39, 42, 53, 55, 80, 85)

Certaines d'entre elles peuvent avoir un retentissement hématologique.

1) Lésions osseuses néoplasiques secondaires

Les métastases d'épithélioma peuvent, en particulier, en ce qui concerne le sein et la prostate, donner des tableaux d'ostéose paranéoplasique étendue associant radiologiquement : raréfaction et condensation osseuse. A rapprocher de notre observation : les possibles douleurs osseuses (mais peu intenses dans notre cas), la V.S. accélérée, la calcémie un peu diminuée, l'augmentation des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie.

Mais, chez notre malade, la recherche de tumeur primitive s'est avérée négative, aucune biopsie osseuse ou médullaire n'a montré de cellule néoplasique, et les évolutions

clinique et radiologique ne sont pas en faveur de ce diagnostic. Enfin, l'aspect radiologique des métastases est surtout fait de condensations en "tâches de bougie".

2) La maladie de Paget

Elle peut être évoquée sur l'aspect radiologique du bassin en 1974, l'augmentation du taux des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie. Mais la malade est jeune, la maladie de Paget raréfie l'os pour le condenser ensuite, il existe des déformations osseuses et les biopsies ne l'ont jamais évoquée.

3) une ostéose fluorée (54)

Elle est cliniquement latente et exceptionnellement source de complications hématologiques ; elle ne se voit que chez des sujets exposés au fluor depuis plus de 10 ans.

Si l'ostéocondensation est diffuse, il existe une périostose ostéophytique responsable d'une augmentation de volume de l'os et d'une irrégularité de ses contours.

4) Les ostéoses condensantes génotypiques (45)

Elles ont été rapidement écartées, (tout d'abord, devant l'aspect normal du cadre osseux d'un cliché thora-

- * la maladie d'Albers-Schonberg : exceptionnelle chez l'adulte, elle peut parfois être à l'origine d'une insuffisance médullaire quantitative. Radiologiquement, elle réalise le type même de l'ostéomarmoréose avec condensation diffuse et marquée effaçant des cavités médullaires ; mais il existe une déformation des métaphyses et la maladie n'évolue jamais vers une hypertransparence osseuse.
- * la pycnodysostose : dont le tableau radiologique ressemble à l'ostéopétrose d'Albers-Schonberg, mais associé à un nanisme, un élargissement des sutures craniennes, une hypoplasie du maxillaire inférieur et de la dernière phalange.
- * la dysplasie de Camurati-Engelman d'autant qu'il a été décrit un cas avec myélofibrose régressive après corticothérapie (36).
- * la dysplasie diaphysaire de Jaffé et Lichtenstein n'est pas évolutive, elle ne frappe qu'un hémicorps et condense surtout la face.

5) L'hyperparathyroïdie

Elle peut associer des lésions osseuses condensantes

et une hypertransparence kystique (25, 43, 68).

Les condensations osseuses sont surtout rencontrées sur la voûte crânienne (sous forme de tâches arrondies multiples lui conférant un aspect pseudo-pagétique) et sur les vertèbres (sous forme de bandes horizontales bordant les plateaux vertébraux, donnant l'aspect de "vertèbres sandwich"). Mais l'ostéose parathyroïdienne associe surtout une ostéolyse des corticales traduisant la résorption osseuse sous périostée ou endostale, des lésions kystiques ou pseudotumorales réalisant des hyperclartés arrondies limitées (surtout rencontrées au niveau des os tubulaires des membres, des côtes et du bassin) ; les lésions pseudo-tumorales étant des hyperclartés cernées d'un fin liseré opaque avec, en leur sein, des travées de refend.

Il peut exister une radiotransparence exagérée et diffuse du squelette. L'aspect radiologique du squelette de notre malade, à dater de 1976, surtout au niveau des genoux, des épaules et du bassin évoque l'ostéose parathyroïdienne.

Mais la calcémie est plutôt abaissée, et, le dosage sanguin de la parathormone et la biopsie osseuse permettent d'écarter ce diagnostic.

6) Les ostéoses déminéralisantes géodiques

A côté de l'hyperparathyroïdie, il existe de nombreuses autres causes à ce type d'ostéose : l'histiocytose X, l'enchondromatose, mais, dans tous les cas, les lésions sont

C - LES POLYARTHRITES

Si la polyarthrite des grosses articulations de mars 1978 est d'origine lupique, la polyarthrite des extrémités avait été attribuée au psoriasis.

1) le psoriasis

Il pouvait en effet, être mis en cause devant la simultanéité des manifestations articulaires et cutanées. Mais, seuls 5 à 7 % des psoriasiques sont atteints d'arthrite.

Au niveau des mains, le rhumatisme psoriasique affecte essentiellement les interphalangiennes distales (épargnées dans notre observation) avec fréquente atteinte unguéale (21).

2) Une polyarthrite rhumatoïde

Elle pouvait être discutée, d'autant qu'il s'agissait d'une femme jeune, que la localisation métacarpo-phalangienne et interphalangienne proximale était présente, que la sérologie rhumatoïde commençait à se positiver en 1977. Mais, nous n'avons pas observé de tendance dégormante ou ankylosante, sur un délai, il est vrai, trop court. Enfin, l'origine lupique des arthralgies de 1978, nous ont fait écarter cette hypothèse.

Il peut donc, à lui seul, expliquer la quasi-totalité des anomalies cliniques ou paracliniques (excepté le psoriasis) : la myélofibrose et ses conséquences, la polyarthrite, les anomalies radiologiques, biologiques et histologiques.

=====

CHAPITRE V

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Il associera quelques principes généraux essentiels à un traitement médicamenteux.

A - PRINCIPES GENERAUX

1) Le repos

Durant les poussées, il demeure l'une des bases du traitement : on prolongera le temps de repos au lit.

Lors des poussées peu marquées, on conseillera de réduire l'activité (travail à mi-temps, voire moins).

2) L'exposition au soleil

Elle sera évitée car elle peut provoquer une poussée. Mais, souvent, une exposition modérée est bien tolérée : on pourra alors prescrire des crèmes solaires "filtrantes" à base d'acide paraaminobenzoïque.

3) Les médications à proscrire

Les contraceptifs oraux seront abandonnés. Il sera indispensable de prévenir la malade sur le danger potentiel de certains médicaments. Toute nouvelle thérapeutique ne sera suivie qu'avec l'accord du médecin

4) la grossesse

Elle sera vivement déconseillée lors des poussées.
L'avortement pourra être conseillé en cas d'atteinte rénale
ou cardiaque sévère. En cas de grossesse, on sera souvent
amené à augmenter les doses de corticoïdes.

5) La relation médecin-malade

Il faut instruire la malade du danger d'un arrêt
brutal des médicaments sans avis médical : elle court
alors le risque d'une rechute grave. Il est d'autre part
essentiel de rassurer la malade anxieuse en l'informant
des résultats favorables des traitements modernes.

B - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Le but à poursuivre est d'éviter, au minimum
d'économiser, la corticothérapie.

1) Salicylés, et antiinflammatoires non Stéroïdiens

Ils ont une action modérée mais certaine notamment

en cas de fièvre, d'arthralgies. 39% de rémissions, spontanées en partie, ont été observées dans des lupus traités par repos + salicylés.

2) Antipaludéens de synthèse

Très efficaces sur les manifestations cutanées et la fatigue anormale, ils sont, en outre, une thérapeutique adjuvante des corticoïdes permettant d'en diminuer la posologie.

3) Les corticoïdes

Ils sont utilisés dans les formes bénignes viscérales et dans les formes graves.

Dans les formes modérées, si les arthrites ou d'autres troubles ne sont pas jugulés par un traitement moins agressif: une dose minimale (2 à 5 mg par jour de prednisone) est associée aux autres thérapeutiques.

Dans les formes graves, la corticothérapie sera entreprise d'emblée à des doses importantes (40 à 80 mg par jour) et isolément.

Il en sera ainsi pour une thrombopénie, une anémie hémolytique sévère, une atteinte rénale ou du système nerveux central, une atteinte sévère de l'état général ou une péricardite abondante.

Des situations plus critiques peuvent conduire à accroître les doses de corticoïdes qui seront administrées alors par voie intra-veineuse.

La diminution des doses se fait lentement : paliers de 10 % tous les 2 à 3 jours.

Le problème de cette thérapeutique est, bien sûr, la survenue de complications : les doses seront suffisantes pour supprimer les signes majeurs, mais on ne s'acharnera pas à faire disparaître les signes mineurs.

4) Les immunosuppresseurs

(azathioprine, chlorambucil, méthotrexate, cyclophosphamide).

Leur place est discutée ; le cyclophosphamide paraît être actif sur certaines atteintes rénales résistantes à la corticothérapie.

C - INDICATIONS CHEZ NOTRE PATIENTE

1) En période pauci-symptomatique

L'association du repos aux salicylés et/ou aux antiinflammatoires non stéroïdiens, ou du repos aux anti-malariques doit être préférée. Mais si la symptomatologie est résistante, on pourra alors conserver une corticothérapie à faibles doses quotidiennes.

2) En période de myélofibrose et de myélémie

On peut apparenter ces anomalies aux atteintes rénales graves du lupus et entreprendre la corticothérapie à doses élevées durant deux mois pour baisser ensuite progressivement. La myélémie pourrait être le stigmate biologique le plus simple à rechercher pour révéler ou suivre la réponse de la moelle osseuse à la corticothérapie ; la myélémie, en effet, paraît être une anomalie relativement constante au cours des myélofibroses.

Le pronostic d'une maladie lupique reste imprévisible. Un lupus bénin peut présenter une poussée suraiguë fatale ; un autre, à lésions glomérulaires importantes peut entrer en rémission durant plusieurs mois. Pour DUBOIS, on peut espérer une rémission spontanée chez 40 % des malades.

A - SURVIE ET CAUSES DU DECES

En 1974, DUBOIS et coll. (29) analysent l'évolution des causes du décès des patients atteints de lupus : depuis 1963 environ, grâce à l'usage de doses élevées de corticoïdes, l'insuffisance rénale et les complications neurologiques centrales ont vu leur fréquence décroître au sein de ces facteurs de décès. Ces deux complications représentaient, entre 1950 et 1955, 52 % des causes de décès ; entre 1963 et 1973, elles ne totalisent plus que 22 %.

Pourtant, ESTES et CHRISTIAN, sur 53 décès survenus entre 1963 et 1971, trouvent 36 % de morts liées à l'insuffisance rénale.

Pour la majorité des auteurs, dans 2 à 4 % des cas, c'est le traitement qui est à l'origine du décès.

Sur les 520 malades de DUBOIS, 67 % étaient en vie après 5 ans d'évolution ; ce pourcentage tombe à 55 % en cas d'atteinte rénale.

B - LES LESIONS RENALES (30, 58, 65)

L'albuminurie a été découverte chez notre malade en mars 1978. Elle a persisté durant plus d'un an et semble avoir disparu en Septembre 1979. La ponction biopsie rénale nous apparaît indispensable : elle permettra de préciser le

type des lésions glomérulaires et d'en tirer des indications thérapeutiques et pronostiques.

1) Formes anatomocliniques de l'atteinte rénale

A la suite des travaux de POLLAK, on décrit 4 types de lésion histologique :

- * lésions glomérulaires minimales
- * glomérulo-néphrites extra-membraneuses (GEM) : 9 %
- * glomérulo-néphrites prolifératives focales (GPF):36.5%
- * glomérulo-néphrites prolifératives diffuses (GPD) :
54.5 %

Seules les trois dernières formes correspondent à de véritables néphropathies, dont la fréquence et la sévérité sont dans un ordre croissant.

- a) les lésions glomérulaires minimales ont un faible risque d'évolution vers des lésions plus sévères ; le plus souvent, elles ne justifient pas de traitement.
- b) les glomérulonéphrites extra-membraneuses :
ici encore, l'évolution vers une insuffisance rénale semble très rare ; la plupart des auteurs ne les traitent pas.
- c) les glomérulonéphrites focales : leur évolution est le plus fréquemment bénigne ; certaines, pourtant, aboutissent à une insuffisance rénale. Aucune preuve n'a été apportée que, par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur, les risques d'insuffisance rénale soient diminués. Aussi, en raison de leur faible toxicité, les antimalariques peuvent être utilisés sans réelle preuve de succès.

- d) les glomérulonéphrites prolifératives diffuses : 82
c'est la forme la plus fréquente et la plus sévère
des glomérulopathies lupiques. En l'absence de
traitement, leur évolution est toujours défavo-
rable ; la grossesse peut précipiter cette évolu-
tion.

Les formes à sclérose prédominante s'aggravent cons-
tamment malgré les traitements actuels.

Quant aux formes exclusivement actives, la thérapou-
tique peut apporter une amélioration clinique et biologique,
allant même jusqu'à la restitution ad integrum du parenchyme
rénal. Ces glomérulonéphrites actives sont donc préjudiciables
d'une corticothérapie à hautes doses durant deux mois puis,
à doses réduites.

En cas d'échec, les corticoïdes peuvent être asso-
ciés à des immunosuppresseurs, mais toutes les G.N. ne répon-
dant pas aux corticoïdes évoluent rapidement vers l'insufis-
sance rénale. Enfin, les résultats des transplantations rénales
paraissent satisfaisantes.

2) Formes anatomo-cliniques et survie

Nous empruntons le tableau suivant à POLLAK (65)

Taux de survie à 5 ans (après ponction biopsie
rénale : PBR) :

- * 90 % si aucune lésion rénale
- * 80 % si G.E.M.
- * 62 % si G.N.Proliférative focale
- * 25 % si G.N. Proliférative diffuse avec cortico-
thérapie à hautes doses.
- * 10 % à 2 ans dans cette dernière forme si traitée
par corticothérapie à doses faibles.

Ainsi, pour notre malade, la ponction biopsie rénale paraît indispensable compte tenu de la persistance de l'albuminurie pendant plus d'un an.

C - LES FACTEURS INTERCURRENTS

1) La grossesse

Elle sera interdite s'il existe des lésions de glomérulonéphrite proliférative diffuse active. Elle peut en effet, précipiter l'évolution vers une insuffisance rénale terminale. Sinon, elle sera évitée durant les poussées. De toute façon, la grossesse est considérée par tous les auteurs comme néfaste.

2) Les contraceptifs oraux

Il serait sans doute utile de les abandonner car leur rôle aggravant a pu être décrit. (64, 71).

3) D'autres facteurs peuvent aggraver la maladie lupique :

- * l'exposition au soleil.
- * le surmenage physique.
- * certains médicaments à proscrire (essentiellement les drogues dites "inductrices fortes" : hydralazine, anticonvulsivants, procainamide, D. pénicillamine).

Le plus souvent, le lupus présente des poussées évolutives imprévisibles qu'il est indispensable de dépister et de traiter au plus tôt. La poussée évolutive peut parfois être annoncée par des signes cliniques ou biologiques qui doivent être connus.

1) cliniquement

Asthénie et amaigrissement, très fréquents lors des poussées, apparaissent souvent quelques semaines avant une rechute évidente.

La plupart des autres signes sont ou contemporains de la poussée, ou peuvent être présents en cours de rémission.

2) Biologiquement

- a) l'accélération de la V.S. peut être un indice appréciable, car elle survient, souvent, quelques semaines avant la rechute. Toutefois, cette accélération peut persister durant une rémission.
- b) taux du complément sérique : complément hémolytique total et fraction C 3 : la chute de CH 50 et C3 précède, elle aussi, la survenue d'une rechute clinique.
- c) titres des anticorps antinucléaires et anti DNA : ce sont leurs montées qui annoncent la poussée évolutive.

Pour DUBOIS et coll. (32), et pour URMAN et ROTHFIELD (82), les taux de CH 50 et de C 3 et les titres des anticorps

anti DNA sont utilisés pour suivre l'évolutivité de la maladie, ils sont actuellement, les premières anomalies significatives d'une poussée évolutive.

D'autre part (47), les patients qui, en période de rémission clinique, conservent des titres d'anticorps anti-nucléaires élevés ou des taux de complément sérique bas, auraient des rémissions plus brèves. Ainsi, la persistance d'anomalies immunologiques lors de rémissions cliniques aurait une signification péjorative ; à cette affirmation, il faut opposer la grande variabilité d'un individu à un autre ; en effet, cette "règle" est souvent démentie.

3) En pratique :

La surveillance d'un L.E.D. s'effectue grâce à un bilan clinique et biologique tous les 2 à 4 mois en période de rémission.

a) cliniquement : on recherchera une altération de l'état général, un amaigrissement, une fièvre et l'examen s'attachera à démasquer une atteinte cutanée, articulaire, hématologique, respiratoire, cardiaque, vasculaire, digestive ou ophtalmologique.

b) biologiquement : lors de chaque consultation, le bilan biologique comportera :

- * numération et formule sanguine
- * vitesse de sédimentation.
- * recherche de protéinurie et d'hématurie
- * clairance de la créatinine
- * taux sérique de la fraction C3 du complément
- * titre des anticorps anti DNA

La pratique systématique des deux derniers examens est, pour URMAN et ROTHFIELD, l'un des éléments qui a permis une augmentation notable du taux de survie depuis 1968 (82).

Ces deux dosages ont favorisé la reconnaissance plus précoce des poussées évolutives. Pour SELIGMANN (72), ils seraient à pratiquer tous les 6 mois.

E - DONNEES PRONOSTIQUES DE NOTRE OBSERVATION

1) Nécessité de la ponction biopsie rénale (PBR)

Compte tenu de l'existence d'une albuminurie, nous avons vu dans ce chapitre son intérêt : y-a-t-il prolifération ? Si oui, quelle en est son étendue ? Les lésions sont-elles actives ? La réponse à ces questions apportera un élément pronostique majeur et guidera la thérapeutique.

2) Les lésions médullaires

Certains auteurs (84) confèrent aux modifications de la cinétique du radio-fer un intérêt pronostique, avec un taux de survie nettement moindre lorsque le taux d'incorporation globulaire maximum est inférieur à 30 %. Dans notre observation, il était de 10 % en décembre 1974.

Pourtant, notre malade a retrouvé une érythropoïèse (quantitative et qualitative) normale. Morphologiquement, il persiste les images de kystes intramédullaires. Actuellement donc, la moelle paraît être cicatrisée ; mais elle est sans doute un organe cible préférentiel de cette maladie lupique et peut donc, à tout instant subir une poussée évolutive.

3) Les lésions osseuses

Le tableau radiologique actuel du squelette est fait

surtout d'une hypertransparence osseuse prenant, par endroits, un aspect aréolaire et donnant ainsi une impression de fragilité. L'hyperclarté osseuse persiste depuis 1976 et surtout n'a pas régressé, sans doute aidée en cela par une corticothérapie quotidienne poursuivie depuis plus d'un an. Ainsi, ce traitement, s'il est amené à être maintenu par l'évolution du lupus, favorisera la fragilité osseuse et ses complications.

4) Les anomalies biologiques

Nous l'avons vu (47), la persistance d'anomalies immunologiques sanguines (notamment : taux élevés d'anticorps antinucléaires) en période de rémission clinique du lupus aurait une signification péjorative ; mais les avis divergent sur l'opportunité du traitement des seules anomalies biologiques.

5) En conclusion

Le pronostic de notre malade est lié à l'évolution, imprévisible, de la maladie lupique ; cela, si l'on considère la moelle osseuse comme un organe cible de ce lupus.

S'il en est ainsi, deux éléments apportent une note péjorative au pronostic : l'existence de lésions rénales et la persistance d'anomalies immunologiques en période de rémission clinique.

A ces anomalies viennent s'ajouter les altérations osseuses, majorées par la corticothérapie, qui compromettent le pronostic fonctionnel.

ANNEXES

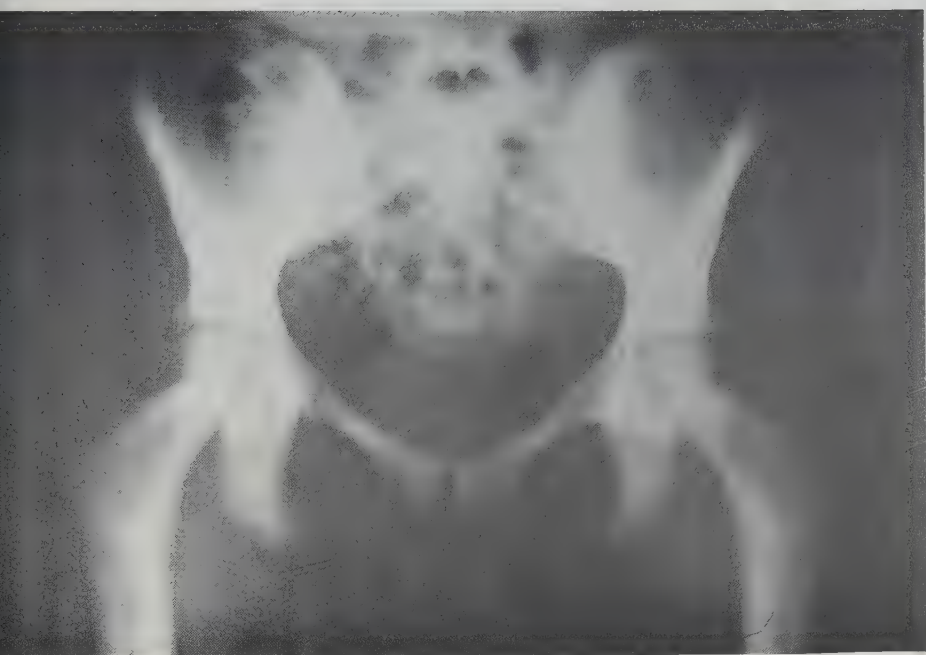
BASSIN et RACHIS LOMBAIRE

en décembre 1974

ostéocondensation intense

Bassin en juin 1977

raréfaction au niveau des ilions, du sacrum,
des branches ischio-pubiennes, et des extré-
mités supérieures des fémurs



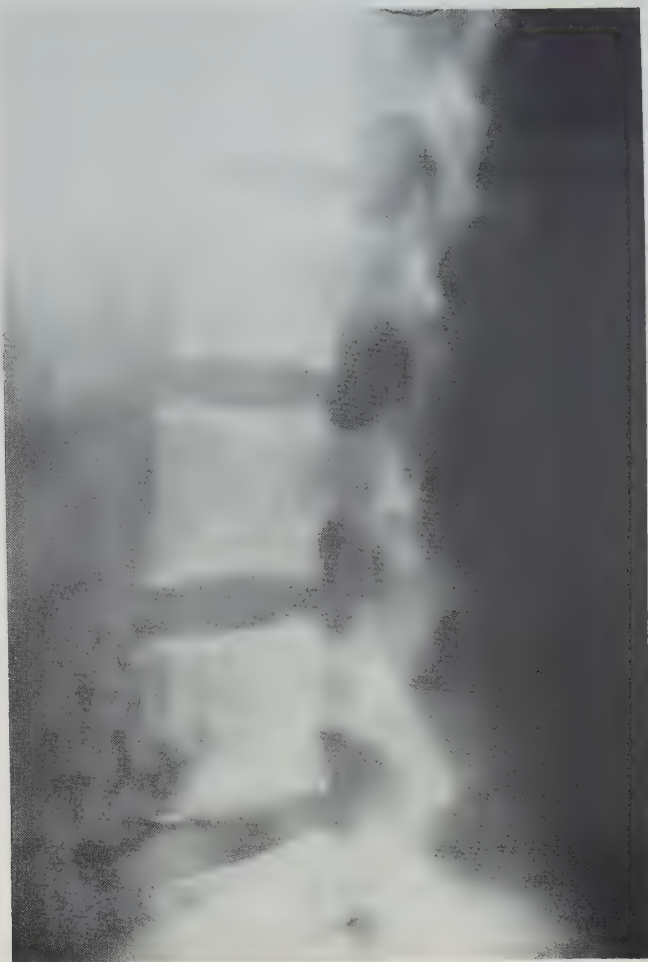
PROFIL de RACHIS LOMBAIRE

en décembre 1974

corps vertébraux denses homogénéisés

en juin 1977

réapparition de la corticale avec,
au sein du spongieux, des lacunes



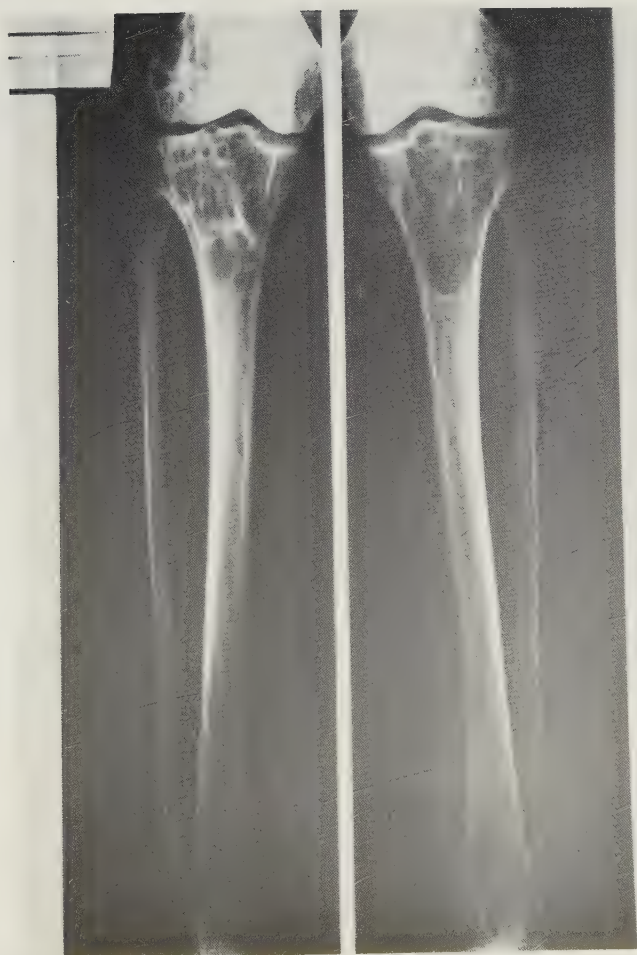
TIBIAS

en décembre 1974

ostéocondensation diaphysaire
avec début de raréfaction
métaphysaire

en juin 1977

raréfaction métaphysaire aréolaire



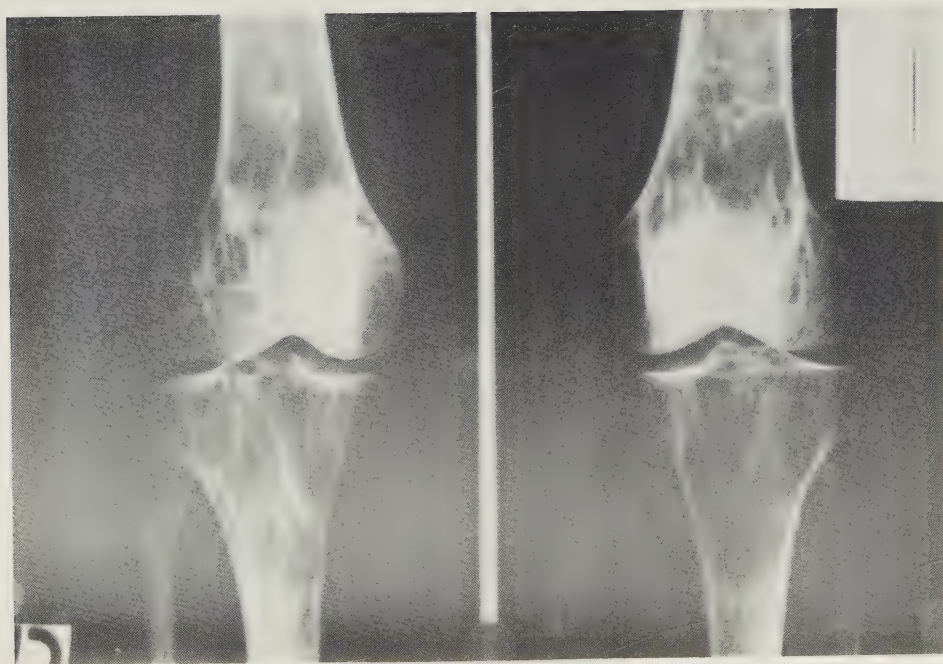
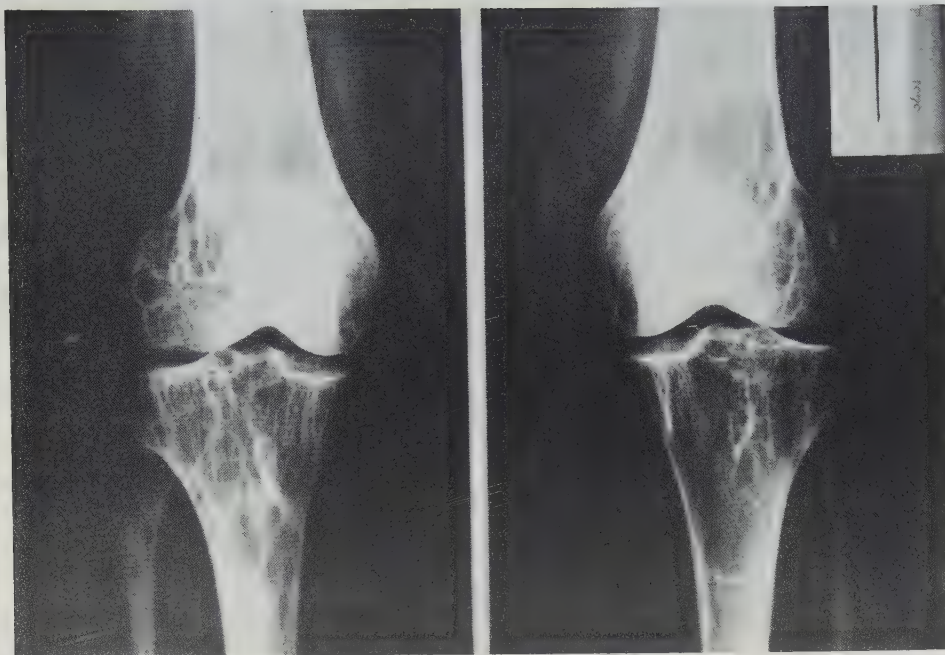
GENOUX

en Juin 1977

hypertransparence aréolaire intense

en février 1979

diminution de l'hypertransparence



CRANE

en décembre 1974

ostéocondensation diffuse de la voûte

en février 1979

diminution de l'ostéocondensation



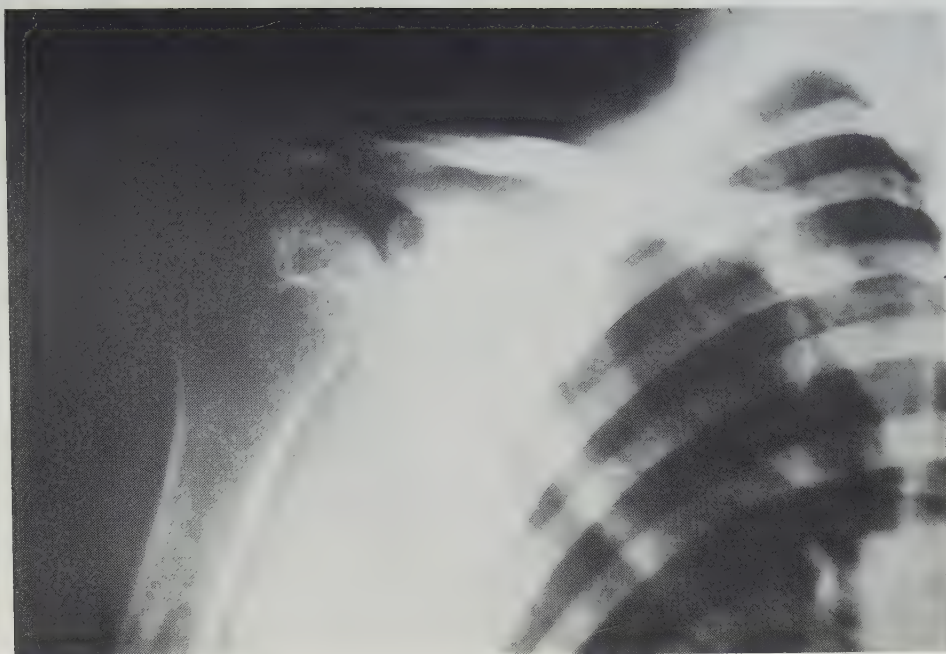
EPAULE DROITE

en décembre 1974

Aspect condensé de l'omoplate, de la
clavicule et quasi normal de la tête humérale

en octobre 1978

Hypertransparence aréolaire de la tête
humérale



TABLEAUX

NUMERATIONS ET FORMULES SANGUINES

N.B.¹ : Rappel des valeurs normales dans le système international d'unités.

- . GR : Hématies 4,8 T/l
- . Hb : Hémoglobine 8 à 11 mmol/l
- . Ht : Hématocrite 0.40
- . VGM : Volume globulaire moyen 88 fl
- . TGM : Teneur globulaire moyenne 1,8 f mol.
- . CCH : Concentration corpusculaire en Hb : 30 à 33%
- . GB : Leucocytes 5 G/l
- . Pla : Thrombocytes 250 G/l
- . Réticulocytes 24 G/l (pour 4,8T/l d'hématies)

N.B.² : Autres abréviations utilisées dans le tableau 1

- . PN : Polynucléaire neutrophile
- . PE : Polynucléaire éosinophile
- . PB : Polynucléaire basophile
- . L : Lymphocytes
- . GL : Grands lymphocytes
- . M : Monocytes
- . My : Myélocytes, PM : promyélocytes
- . MM : Métamyélocytes, P : Plasmocytes
- . EB : Erythroblastes, MB : Myéloblastes

=====

TABLEAU N°1 : NUMERATIONS ET FORMULES SANGUINES

	9.10.74	10.2.75	25.9.75	22.1.76	23.9.76	17.11.77	7.3.78	16.6.78	16.3.79
- GR (T/L)	1,95	3,12	4,32	2,77	3,9	4,18	3,85	4,36	4,6
- Hb (mmol/L)	3,72	5,83	7,44	5,33	7,50	8,19	6,95	8	8,5
- Ht	0,18	0,26	0,36	0,25	0,36	0,38	0,33	0,39	0,41
- VGM (fL)	93	84	85	91	91	90	86	88	91
- TGM (f mol)	1,94	1,86	1,79	1,93	1,86	1,97	1,78	1,86	1,93
- CCH (%)	33	35,70	34,80	33	33,50	35,20	33,40	32,90	33,20
- GB (G/L)	7,20	4,60	6	15,30	7,90	5,30	7,50	14,70	6,20
- PN	59	61	56	71	67	65	65	89	70
- PE			3			1	1		2
- PB			4						3
- L	23	25	22	19	15	13	10	56	18
- GL	6	5	10	3	7	14	18		
-	3	4	5	1		7	5	1	6
- Plog. (G/L)	32	6	164	22	172	247	235	150	165
- Réticulocytes (G/L)	49	6	28	18		19	25		
- Éléments- Souches	5 IV	1 IV		5 IV				3 IV	
	4 III	4 III		1 B				1 BB	
	1 BB			1 BB					

TABLEAU N° 2 : RESULTATS DES PONCTIONS BIOPSIES OSSEUSES

(D : étude sur fragment décalcifié
ND: sur fragment non décalcifié)

	7.2.1975				D	ND	D	ND	ND
	D	ND	D	ND					
I - <u>Volume trabéculaire osseux</u> (N : 23,6 % $\pm$ 4,1)	35,5%	44%				42%		24,9%	
II - <u>Paramètres de résorption</u>									
1 - Surfaces de résorption ostéoclastique (N:3,6% $\pm$ 1,1) ...	8,9%					11,2%		4,5%	
2 - Surfaces des lacunes périostéocytaires(N:50,7 $\pm$ 5,5u ²)	51		50				52		
III - <u>Paramètres ostéoides</u>									
1 - Volume ostéoïde : (N : 2% $\pm$ 1,2)		6,8				8,7		3,8	
2 - Surfaces ostéoides : (N: 11,3 % $\pm$ 6,8)		40				45,2		24,2	
3 - Indice d'épaisseur des liserés ostéoides (N:17,5 $\pm$ 2,5)		17				19		16	
IV - <u>Vitesse de calcification spongieux</u>		1,59				0,93			0,59
(N : 1,2 $\pm$ 0,6 u/j) <u>corticale</u>									
V - <u>Moelle</u>									
1 - Fibrose	+++				++			0	
2 - Cellules hématopoïétiques								N	
3 - Kystes intra-médullaires	0				+			++	

TABLÉAU N° 3

EXAMENS A VISÉES IMMUNOLOGIQUES

1) Titre du facteur rhumatoïde par le test du latex :

- * le 2. 6. 1977 positif au 1/10ème
- * le 18.11. 1977 positif au 1/160ème
- * le 9. 3. 1978 positif au 1/40ème

2) Dosage des fractions C3 et C4 du complément :

- * le 15. 6. 1977 : - C3 = 85,6 mg % nul (N : 110)
 - C4 = 18,6 mg % nul (N : 30)
- * le 23. 3. 1978 : - C3 = 33 mg % nul (N : 60 à 120)
 - C4 = 68 mg % nul (N : 200 à 800)

3) Recherche d'anticorps antinucléaires : titres

- * le 15. 6. 1977 : présence d'anticorps d'aspect homogène
 à 1/4096.
- * le 9. 3. 1978 : AC d'aspect homogène 1/4096
 AC anti ADN : 1/4096
- * le 26. 1. 1979 : AC d'aspect homogène : 1/16000
 AC anti ADN : 1/1024.

=====

TRAITEMENT CORTICOÏDE- Premier traitement

. du 27. 2. au 26. 3. 75	: 30 mg/j
. du 27. 3. au 2. 4. 75	: 40
. du 3. 4. au 22. 4. 75	: 35
. du 23. 4. au 29. 4. 75	: 25
. du 30. 4. au 6. 5. 75	: 20
. du 7. 5. au 24. 6. 75	: 15
. du 25. 6. au 15. 7. 75	: 10
. du 16. 7. au 22. 7. 75	: 20
. du 23. 7. au 24. 8. 75	: 15
. du 25. 8. au 24. 9. 75	: 10
. du 25. 9. au 24. 10. 75	: 5
Arrêt le 25. 10. 75	

- Second traitement

. du 2. 2. au 8. 2. 76	: 60
. du 9. 2. au 15. 2. 76	: 40
. du 16. 2. au 31. 3. 76	: 30
. du 1. 4. au 19. 4. 76	: 25
. du 20. 4. au 11. 5. 76	: 20
. du 12. 5. au 4. 6. 76	: 15
. du 5. 6. au 21. 7. 76	: 10
. du 22. 7. au 25. 8. 76	: 5
Arrêt le 26. 8. 76	

- Troisième traitement

. du 13. 3. au 16. 3. 78	: 60
. du 17. 3. au 31. 3. 78	: 40
. du 1. 4. au 8. 4. 78	: 30
. du 9. 4. au 17. 4. 78	: 20
. du 18. 4. au 11. 7. 78	: 15
. du 12. 7. au 2. 8. 78	: 12,5
. du 3. 8. à Avril 79	: 10

=====

TABLEAU N° 5

TRANSFUSIONS

A2 Rh +

. le 9. 10. 1974	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 23. 10. 1974	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 7. 11. 1974	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 28. 11. 1974	: 1 flacon sang (500 ml) + 2 concentrés globulaires (250 ml)
. le 16. 12. 1974	: 3 flacons sang (500 ml)
. le 17. 12. 1974	: 4 flacons sang (500 ml) + 1 concentré plaquettaire
. le 29. 1. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 20. 2. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 5. 3. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 20. 3. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 7. 4. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 7. 5. 1975	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 29. 1. 1976	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 30. 1. 1976	: 1 concentré plaquettaire
. le 12. 2. 1976	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 19. 2. 1976	: 2 flacons sang (500 ml)
. le 4. 3. 1976	: 2 flacons sang (500 ml)

=====

VITAMINOTHÉRAPIE (BECILAN) et CONTRACEPTIFS

. Vitaminothérapie (BECILAN)

. le 20.	2. 1975	: 6 comprimés par jour jusqu'au :	
. le 27.	3. 1975	: 8	" "
. le 3.	4. 1975	: 7	" "
. le 23.	4. 1975	: 6	" "
. le 30.	4. 1975	: 4	" "
. le 7.	5. 1975	: 6	" "
. le 25.	6. 1975	: 4	" "
. le 25.	9. 1975	: 2	" "
. le 18.	3. 1976	: 3	" "
. le 21.	10. 1976	: 2	" "
Février 1977		:	
Arrêt le 2.6.1977			

. Contraceptifs (STEDIRIL)

. prise de mars 1974 à octobre 74

. arrêt d'octobre 1974 à mars 1975

: reprise à partir de mars 1975

=====

CONCLUSIONS

Nous rapportons un cas particulier de myélofibrose.

Il s'agit d'une jeune femme de 28 ans qui présente, dans les suites d'un accouchement, un syndrome clinique d'anémie avec douleurs osseuses. Les examens biologiques révèlent la présence d'un test de Coombs direct positif avec anémie et thrombopénie majeures. La biopsie osseuse objective une hyperostéose avec myélofibrose extrême. La radiologie montre une ostéocondensation diffuse.

Les troubles sont rapidement corrigés par la corticothérapie ; à l'exception de la myélofibrose et de l'ostéocondensation qui s'atténuent après plus d'un an d'évolution pour aboutir à l'apparition de kystes intra-médullaires avec réhabitation hématopoïétique et à une hyper transparence osseuse géodique radiologique.

L'évolution clinique, améliorée par deux fois grâce à la corticothérapie est émaillée de diverses complications : hémorragie intra-péritonéale par rupture de kyste ovarien, polyarthrite des extrémités, psoriasis du cuir chevelu.

La survenue, en mars 1978, d'une pleuro-péricardite fait découvrir un lupus érythémateux disséminé qui, à nouveau invite à reprendre la corticothérapie. Celle-ci est suivie quotidiennement actuellement, maintenant un excellent état clinique et hématologique.

.../...

Deux problèmes persistent : l'albuminurie indiquant une atteinte rénale lupique et l'ostéose géodique fragilisant le squelette.

En reprenant des cas analogues de la littérature, nous étudions le rapport probable entre le lupus et la myélofibrose qui a cette particularité de régresser après corticothérapie : cette régression plaide en faveur d'une origine inflammatoire.

Il paraît donc nécessaire de rechercher un lupus érythémateux dans le bilan d'une myélofibrose d'origine inconnue. En effet, dans notre cas, comme dans nombre de ceux de la littérature, le lupus est découvert tardivement. En considérant la moelle osseuse comme un organe cible du lupus au même titre que les glomérules rénaux, les malades bénéficieraient ainsi d'un traitement corticoïde mieux adapté.

Le Président de la thèse,
J. FAVRE-GILLY

Vu, le Doyen de l'UER FACULTE
de MEDECINE GRANGE-BLANCHE,

B. SALLE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le

Le Président de l'UNIVERSITE
CLAUDE BERNARD

Président du COMITE DE
COORDINATION DES ETUDES MEDICALES

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1) - AACH R., KISSANE J.

Clinico-pathologic Conference : Lupus erythematosus with severe anemia, selective erythroïde hypoplasia, and multiple red blood isoantibodies.

Am. J. Med., 1968, 44, 590 - 598

2) - ARINAL C.

Contribution à l'étude des lésions osseuses de l'urticaire pigmentaire et des mastocytoses en général.

Thèse Médecine Paris, 1967, n° 526

3) - BACH J.F., BACH M.A.

Les facteurs étiologiques du lupus érythémateux disséminé.

Rev. Prat., 1976, 26, 13, 929 - 945

4) - BACH J.F., BRUNEAU C.

Les complexes immuns dans le L.E.D.

Rev. Prat., 1976, 26, 13, 991 - 994

5) - BELAICH S.

Aspects du psoriasis cutané

Rev. Prat., 1978, 28, 15, 1101 - 1111

6) - BENAZERAF R.

A propos d'une ostéopathie condensante unilatérale de l'os coxal. Considérations sur les ostéoscléroses en général.

Thèse Médecine Toulouse, 1955, N° 16

7) - BERNARD J., LEVY J.P., VARET B., JACQUILLAT CL.

La splénomégalie myéloïde

Hématologie, Collect. Méd.-Chir., Paris, Flammarion, 1976, p. 1797

- 8) - BERNARD J., LEVY J.P.
Physiopathologie des anémies.
Rev. Prat., 1978, 28, 55, 4293 - 4299
- 9) - BEUZARD Y., GOOSENS M., ROSA J.
Classification des thalassémies.
Rev. Prat., 1978, 28, 55, 4391 - 4402
- 10)- BISMUTH V., BERNARD J., BOURDON R., BARD M., CHOQUET C.
A propos d'une forme ostéocondensante d'une mastocytose.
J. Radiol. Electrol., 1964, 45, 11, 742 - 745
- 11)- BISMUTH V., BENACERRAF R.
Etude radiologique des manifestations osseuses des anémies hémolytiques héréditaires. (2) Les drépanocytoses, les autres hémoglobinopathies, les anémies hémolytiques non sphérocytaires.
Ann. Radiol., 1967, 10, 723 - 726
- 12)- BISMUTH V., DREYFUS B., CHOMETTE G., VAUGIER G., SULTAN C., ESCOUROLLE R., BLERY M.
Myélomes multiples avec ostéocondensation diffuse.
A propos de deux cas.
Ann. Radiol., 1971, 14, (9-10), 769 - 779
- 13)- BOIVIN P.
Anémies hémolytiques acquises.
Encycl. Méd.-Chir., Paris, Sang, 3 - 1979, 13006 D 20
- 14)- BOUSSER J., SAVOIE J.C.
Fréquence méconnue de l'ostéosclérose au cours de l'érythroblastose chronique de l'adulte, ses aspects radiologiques et anatomiques.
Sang, 1951, 8, 613 - 618

- 15) - BOUSSER J., DAO CH.
Les fièvres des hémopathies.
Rev. Prat., 1971, 21, 29, 4309 - 4320
- 16) - BOUSSER J., DAO CH.
Splénomégalie myéloïde avec ostéomyélosclérose.
Encycl. Méd.-Chir., Paris, Sang, 13011 D 10
- 17) - BRESSOT C., MEUNIER P.
La biopsie osseuse quantitative : technique et résultats.
Cah. Méd., 1979, 4, 23, 1589 - 1596
- 18) - BRYON P.A.
L'insuffisance médullaire globale idiopathique.
SIMEP Editions, Lyon, 1968
- 19) - CAMUS J.P.
Manifestations osseuses des hémopathies.
Encycl. Méd.-Chir., Paris, Appareil locomoteur,
3 - 1973, 14027 A 10.
- 20) - CAMUS J.P., CROUZET J.
Les pièges diagnostiques au cours de la polyarthrite
rhumatoïde.
Rev. Prat., 1973, 23, 57, 5079 - 5084
- 21) - CAZALIS P., DRYLL A.
Le rhumatisme psoriasique.
Rev. Prat., 1978, 28, 15, 1125 - 1135
- 22) - CHALVIGNAC CL.
Critères de Surveillance de la maladie lupique
Thèse Médecine Paris, 1968, N° 306

23) - DAVID P.

Les pseudotumeurs osseuses chez l'hémophile.

Thèse Médecine Lyon, 1975

24) - DAWSON W.B.

Réparation sclérotique de lésions myélomateuses des os après chimiothérapie.

Clin. Radiol., 1968, 19, 323 - 326

25) - DEPLANTE J.P., LEJEUNE E.

Signes osseux de l'hyperparathyroïdie primitive.

Ann. Radiol., 1975, 18, 689 - 700

26) - DESPREZ-CURELY J.P.

La radiologie dans la maladie de Hodgkin.

Rev. Prat., 1974, 24, 45, 3885 - 3901

27) - DEVIC J., LOUISOT P., PASQUIER J.

La vitesse de sédimentation globulaire : valeur sémiologique, corrélations avec d'autres signes inflammatoires.

J. Méd. Lyon, 1974, 55, 99 - 102

28) - DUBOIS E.L., TUFFANELLI D.L.

Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases.

J.A.M.A., 1964, 190, 104 - 111

29) - DUBOIS E.L., WIERZCHOWIECKI M., COX M.B., WEINER J.M.

Duration an Death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases.

J.A.M.A., 1974, 227, 12, 1399 - 1402.

30) - DUBOIS E.L.

Lupus Erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants.

2nd edition, University of Southern California Press, Los Angeles 90007, 1974

31) - DUBOIS E.L.

Prise en charge d'un malade atteint de lupus érythémateux disséminé.

Rev. Prat., 1976, 26, 13, 1009 - 1017

32) - DUBOIS E.L., COX M.B., WEINER J.M.

Survival in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus.

J.A.M.A., 1978, 239, 18, 1846 - 1847

33) - DUBOIS G.

Le lupus érythémateux disséminé : revue à propos de 8 cas diagnostiqués dans un service de Médecine non spécialisé.

Thèse Médecine Lille, 1975

34) - DUHAMEL G.

Les scléroses de la moelle osseuse.

Presse Méd., 1965, 73, 1, 17 - 20

35) - DUHAMEL G., GUERRA L.

Un syndrome hématologique difficile à définir : la myélofibrose lymphoïde.

Presse Méd., 1966, 74, 12, 585 - 590

36) - EMONS D., HUSSEL D., BECHRAKIS G., FODICH H.

Transitorisches Myelofibrose-Syndrom bei diaphysärer Dysplasie (M. Camurati Engelmann).

Fortschr. Geb. Röntgenstrahl. Nuklearmed, 1978, 128, 1,

70 - 74

37) - ENJOLRAS O.

Psoriasis.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Dermatologie, 3 - 1976,
12310 A 10

38) - FLANDRIN G.

Myélofibrose en dehors de la splénomégalie myéloïde.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Sang, 7 - 1972, 13011 C 10

39) - GIBERT P.

Ostéoscléroses.

Sémiologie Radiologique, Collect. Méd.-Chir., Paris,
Flammarion, 1959, p. 122 - 135

40) - GLUCKMAN E.

Les mastocytoses.

Maladies du sang, Collect. Méd.-Chir., Paris, Flamma-
rion, 1976, chap. 107, p. 1478 - 1486

41) - GODEAU P., HERREMAN G., WECHSLER B.

Aspects cliniques et évolution du lupus érythémateux.

Rev. Prat., 1976, 26, 13, 929 - 945

42) - GUY E.

Diagnostic des condensations osseuses.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Radiodiagnostic I - II,
2 - 1966, 31100 C 10

43) - HELLENON C. BIGOT J.M., CHATEL A., CAPPEAU F.

Ostéoarthropathies endocriniennes.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Radiodiagnostic II,
4 - 1979, 31175 B 10

- 44) - HIRSCH J.A.
Anémie avec condensation osseuse chez un enfant.
Thèse Méd. Strasbourg, 1960, N° 6
- 45) - HUBAULT A.
Les ostéoses condensantes génétiques.
Rev. Prat., 1971, 21, 23, 3467 - 3478
- 46) - JACQUILLAT C., TANZER J., CHELLOUL N., BOIRON M.
Splénomégalie myéloïde primitive.
Rev. Prat., 1973, 23, 3975 - 3995
- 47) - JACQUOT J.M.
Faut-il traiter la biologie lupique ?
Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 23, p. 2024
- 48) - JUST M.
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes
(à propos de 168 observations).
Thèse Méd., Paris, 1972
- 49) - KAZATCHINE M., NYDEGGER U., FEARON D.T.
La voie alterne du complément.
Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 2187 - 2194
- 50) - KELEMEN E., KRASZNAL G., ENDERS P., SZINAY G.
Chronic idiopathic myelofibrosis. A reversible
disease ?
Acta Haemat., 1977, 57, 171
- 51) - LAU K.S., WHITE J.C.
Myelosclerosis associated with sustemic lupus
erythematosus in patients in West Malaysia.
J. Clin. Path., 1969, 22, 433 - 438

- 52) - LEVY J.P., BERNARD J.
Diagnostic pratique d'une anémie.
Rev. Prat., 1978, 28, 55, 4303 - 4311
- 53) - LOUYOT P.
Démarche diagnostique et classification des ostéoses condensantes.
Rev. Prat., 1971, 21, 23, 3401 - 3416
- 54) - MANIGAND G.
L'ostéose fluorée.
Rev. Prat., 1971, 21, 23, 3467 - 3478
- 55) - MAROTEAUX P.
Les maladies osseuses condensantes.
Méd. Int., 1964, 71, 185 - 190
- 56) - MAYER G., MAYER S., WAITZ R.
Transitory antiplatelet anticoagulant and Hargraves cells in the course of myelosclerosis.
Acta Haemat., 1964, 32, 206 - 220
- 57) - MAYER G., SELVA J., OBERLING F., MAYER S., WAITZ R.
Un nouveau cas d'anticoagulant circulant au cours d'une myélosclérose.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1966, 6, 726 - 729
- 58) - MERY J.P.
Les manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Prat., 1976, 26, 13, 949 - 965
- 59) - NAJEAN Y., PECKING A.
Groupe d'Etude des insuffisances médullaires.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1977, 18, 3, 641 - 647

- 60) - NAJEAN Y.
Anémie aplastiques.
EncycL. Méd.-Chir., Paris, Sang, 10 - 1978, 13010 A 05
- 61) - OLIVER A.
La mastocytose.
Thèse Méd., Clermont Ferrand, 1963, N° 31
- 62) - PELTIER A.A.
Diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Prat., 1976, 26, 13, 969 - 976
- 63) - PIGUET H., BORG J.Y., MONCONDUIT M., BIZET M.
Myélome : signes, diagnostic, traitement.
Rev. Prat., 1979, 29, 3, 333 - 348
- 64) - PIMSTONE B.L.
L.E. cells after oral contraceptives.
Lancet, 1968, 203, 1153
- 65) - POLLAK V.E.
Traitement de la néphropathie lupique.
In Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker,
Paris, Flammarion, 1976, p. 136 - 158
- 66) - PRIER A.
Mastocytose osseuse : Revue de la littérature à propos
de 6 cas.
Thèse Méd., Paris, Pitié Salpêtrière, 1972, N° 125
- 67) - REEDER M.M., FELSON B.
Generalized or widespread osteosclerosis.
In: Gamuts in Radiology, Audio-visual Radiology of
Cincinnati, Inc., 1975, D-34.

68) - REINHARDT G., BLOCH P., KUNNERT C.

Les lésions osseuses de l'hyperparathyroïdie primitive
Cah. Méd., 1978, 4,5 319 - 324

69) - ROSEN P.J., CRAMER A.D., DUBOIS E.L., LUKES R.J.

Systemic lupus erythematosus and myelofibrosis, a
possible pathogenic relationship (abst.).

Clin. Res., 1973, 21, p. 565

70) - SALMON C.

Les anémies hémolytiques avec autoanticorps.

In hématologie (J. BERNARD, J.P. LEVY et B. VARET),
Flammarion, édit., Paris, 1976, I, 38, 498

71) - SCHLEICHER E.M.

L.E. cells after oral contraceptives.

Lancet, 1968, 203, p. 821

72) - SELIGMANN M. CANNAT A.

Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux
disséminé.

Rev. Prat., 1965, 19, 2533 - 2543

73) - SIGUIER E., GODEAU P.

Diagnostic et frontières nosologiques du lupus
érythémateux disséminé dans ses formes extra-
hématologiques.

Rev. Prat., 1965, 19, 2575-25

74) - SIMON F., DIEBOLD J., BOUSSER J.

Ostéoses condensantes des hémopathies et médullopathies.

Rev. Prat., 1971, 21, 23, 3437 - 3451

75) - SOLNICA J.

Maladies du collagène en rhumatologie.

Encycl. Méd.-Chir., Paris, Appareil locomoteur, 9-1971,
1245 A 10

- 76) - SULTAN C., VARET B., GOUAULT M., TEXIER J., DREYFUS B.
Myélome et ostéocondensation.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 9, 435 - 446
- 77) - SULTAN C., PRIOLET G., BEUZARD Y., ROSA R., JOSSO W.
Maladies susceptibles d'augmenter le taux de l'hémo-
globine F.
In techniques en Hématologie, Flammarion édit., Paris,
1978, p. 141
- 78) - TANZER J., RIPAULT J., FLANDRIN G., JACQUILLAT C.
Fibroses médullaires.
In Actualités Hématologiques, 1970, 4ème série, 87-96
- 79) - THIVOLET J.
La maladie lupique.
Encycl. Méd.-Chir., Paris, Dermatologie, 2 - 1979,
12335 A 10
- 80) - TRIAL R.
Images de condensation osseuse.
In traité de radiodiagnostic : tome 10 : os, pathologie
générale, Paris, Masson édit., 1969, p. 115 - 119
- 81) - TULLIEZ M.
Les anémies inflammatoires.
Rev. Prat., 1978, 28, 55, 4355 - 4360
- 82) - URMAN J.D., ROTHFIED N.F.
Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus.
Survival studies.
J.A.M.A., 1977, 238, 21, p. 2272 - 2276
- 83) - VAYSSAIRAT M., PRIER A., MEISEL C., CAMUS J.P., GRELLET J.
Nouveaux cas familiaux d'hyperostose corticale généra-
lisée à transmission dominante (type WORTH).
J. Radiol. Electrol., 1976, 57, 10, 719 - 724

84) - VIALA J.J.

Apport des méthodes radioisotopiques à l'étude des
anémies chroniques.

J. Méd. Lyon, 1974, 55, 367-379

85) - VIGNON G., MEUNIER P., VIGNON E., COURPRON P., BRESSOT C.

Diagnostic des condensations osseuses.

Conc. Méd., 1977, 99, 22, 3566 - 3581

86) - WAITZ R., MAYER S., MAYER G.

Aspects histologiques des myéloscléroses.

Sem. Hôp. Paris, 1962, 28, 50 - 51, 2558 - 2762

87) - WINTROBE M.M.

Clinical Hematology, 7th edit., Philadelphia, Lea
and Febiger, 1974, 671 - 688

=====

